



HAL
open science

Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte

Marie Sciannaméa

► To cite this version:

Marie Sciannaméa. Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-04489617

HAL Id: dumas-04489617

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04489617v1>

Submitted on 5 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

EVALUATION EXPERIMENTALE DES EFFETS SEDATIFS, CARDIOVASCULAIRES, RESPIRATOIRES ET ANALGESIQUES D'UNE ADMINISTRATION CONJOINTE DE MEDETOMIDINE ET DE METHADONE PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LA CHATTE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

SCIANNAMÉA Marie, Pauline

Directrice de thèse : Mme Géraldine JOURDAN

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURES :

Mme Géraldine JOURDAN

Mme Caroline DIDIER

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ingénieure de Recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :

Mme Sarah FAUCHER

Docteure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,

Professeur des Universités Paul Sabatier de Toulouse, praticien hospitalier, Anesthésiologie,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Homages respectueux

A Madame le Docteur Géraldine JOURDAN,

Maitre de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

Pour son soutien et son encadrement tout au long de cette thèse, pour avoir suscité chez moi un grand intérêt pour sa discipline,

Sincères remerciements

A Madame le Docteur Caroline DIDIER,

Ingénieure de Recherche à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, praticien hospitalier, Anesthésie Réanimation,

Pour son aide durant la réalisation de cette thèse et pour avoir très aimablement accepté de faire partie du jury de thèse.

Remerciements très chaleureux.

A Madame le Docteur Sarah FAUCHER,

Assistante hospitalière à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

Pour son soutien, sa disponibilité et son aide précieuse tout au long de cette thèse,
Remerciements très chaleureux.

Enfin, j'adresse mes remerciements et toute ma sympathie à :

A Madame Séverine DUMOND,

Auxiliaire Spécialisée Vétérinaire à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

A Monsieur le Docteur Marti SARRA-FERRER,

Assistant hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

A Monsieur le Docteur Vincent ESPINO,

Assistant hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

Pour leur soutien, leur gentillesse et toute l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de cette thèse,

Remerciements très chaleureux.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	23
I. La prémédication chez le chat	23
A. Définition et enjeux de la prémédication.....	23
1. Sédation	23
2. Potentialisation	23
3. Préparation des différentes phases de l'anesthésie	24
4. Analgésie.....	24
B. Contre-indications à la prémédication	24
C. Evaluation des effets recherchés de la prémédication	26
1. Les effets sédatifs.....	26
a. Evaluation directe	26
b. Evaluation indirecte	27
2. Effets analgésiques	28
II. Les agents de prémédication.....	31
A. Principaux agents utilisés lors de chirurgies de convenance chez la chatte ...	31
B. La méthadone	31
1. Généralités	31
2. Doses usuelles et voies d'administration	32
3. Pharmacodynamie.....	33
a. Action sur les récepteurs aux opioïdes	33
b. Action sur les récepteurs NMDA.....	34

c. Action sur la réabsorption des monoamines	34
c. Action sur les récepteurs α 2-adrénergiques et nicotiniques cholinergiques	34
4. Pharmacocinétique	34
5. Effets cliniques.....	35
a. Effets analgésiques	35
b. Effets sédatifs	36
c. Effets cardiovasculaires	36
d. Effets respiratoires.....	37
e. Effets neurologiques	37
f. Effets sur le tractus digestif.....	38
i. Effets comportementaux	38
j. Effets sur la température corporelle	38
k. Effets métaboliques et hormonaux.....	39
6. Réversibilité	39
C. La médétomidine.....	39
1. Généralités	39
2. Doses usuelles et voies d'administration	41
3. Pharmacodynamie.....	41
a. Action sur les récepteurs α 2-adrénergiques	41
b. Action sur les récepteurs imidazoline	42
4. Pharmacocinétique	43
5. Effets cliniques.....	43
a. Effets sédatifs et anxiolytiques.....	43
b. Effets analgésiques	44
c. Effets myorelaxants	44
d. Effets cardio-vasculaires.....	44

e. Effets sur la fonction respiratoire	45
f. Effets métaboliques et hormonaux	46
g. Effets sur le tractus digestif	46
h. Autres effets secondaires	47
6. Contre-indications	47
7. Réversibilité	48
D. Voies classiques de prémédication	48
III. La voie intranasale.....	50
A. Caractéristiques des cavités et de la muqueuse nasale.....	50
1. Anatomie générale des cavités nasales	50
2. La muqueuse nasale	51
a. La muqueuse respiratoire	51
b. La muqueuse olfactive.....	52
3. La vascularisation	53
4. L'innervation	54
B. Les barrières au transport des molécules des cavités nasales au SNC.....	55
1. Les barrières localisées dans la cavité nasale.....	55
2. Les barrières localisées dans l'encéphale	55
C. Modalités de transport des molécules des cavités nasales vers le SNC.....	56
1. Caractéristiques des molécules absorbées par la muqueuse nasale	56
2. Formulation et administration du médicament	57
3. Différentes voies de transport.....	58
a. La voie transcellulaire	59
b. La voie paracellulaire.....	60
c. Les voies axonale et périneurale	60
D. Emergence de la voie intranasale, avantages et inconvénients.....	62

IV. Données actuelles sur l'utilisation de la médétomidine et la méthadone par voie intranasale	64
A. La médétomidine par voie intranasale.....	64
1. La médétomidine chez le chien	64
2. La dexmédétomidine chez le chien.....	66
3. La médétomidine chez le chat	68
4. La dexmédétomidine chez le chat	70
B. La méthadone par voie intranasale	72
1. La méthadone chez l'homme.....	72
2. La méthadone chez le chien	72
PARTIE 2 : ETUDE EXPÉRIMENTALE.....	74
I. Problématique et objectifs de cette étude.....	74
II - Matériel et méthodes	75
A. Population d'étude.....	75
1. Critères d'inclusion	75
2. Critères d'exclusion	75
a. A priori	75
b. A posteriori.....	76
B. Design expérimental général.....	76
1. Principe général de l'étude	76
2. Déroulement chronologique de l'étude	77
3. Protocole anesthésique après prémédication	79
C. Paramètres étudiés	80
1. Période 1 : de la prémédication à l'induction	80
a. Faisabilité et innocuité des voies de prémédication.....	80
i. Score de faisabilité.....	80
ii. Effets non recherchés immédiats	81

iii. Signes de douleur lors de l'administration de la prémédication.....	81
b. Effets sédatifs	81
i. Scores de sédation	81
ii. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et pic de sédation	82
iii. Score de facilité de placement de la voie veineuse périphérique	82
c. Effets cardiovasculaires et respiratoires	82
i. Fréquence cardiaque	82
ii. Pression artérielle	82
iii. Pouls, TRC et couleur des muqueuses	83
iv. Fréquence respiratoire	83
3. Période 2 : de l'induction à l'extubation	83
a. Durées des différents temps de l'anesthésie	84
b. Dose de propofol à l'induction et maintenance à l'isoflurane	84
c. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire.....	84
i. Surveillance cardiovasculaire.....	84
ii. Surveillance respiratoire.....	84
d. Surveillance et prise en charge des effets non recherchés	85
3. Période 3 : de l'extubation à 4 heures post-extubation	85
a. Effets sédatifs résiduels.....	85
b. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire	86
c. Douleur post-opératoire	86
d. Surveillance des effets non recherchés retardés	86
i. Effets retardés.....	86
ii. Effets très retardés.....	86
D. Traitement des données	87
III - Résultats	88

A. Données démographiques	88
1. Période 1	88
2. Périodes 2 et 3.....	88
B. Paramètres étudiés au cours des périodes 1, 2 et 3	89
1. Evaluation de la faisabilité, de l'innocuité et des effets cardiovasculaires et respiratoires d'une administration de médétomidine – méthadone par voie intramusculaire ou intranasale en prémédication	89
a. Faisabilité et innocuité des voies de prémédication.....	89
i. Score de faisabilité.....	89
ii. Effets immédiats non recherchés	89
iii. Signes de douleur lors de l'administration de la prémédication.....	91
b. Effets sédatifs	91
i. Evolution des scores de sédation au cours du temps	91
ii. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et pic de sédation	92
iii. Score de facilité de placement de la voie veineuse périphérique	92
c. Effets cardiovasculaires et respiratoires	92
i. Fréquence cardiaque	92
ii. Pression artérielle	94
iii. Pouls, TRC et couleur des muqueuses	96
iv. Fréquence respiratoire	97
2. Induction et surveillance de la phase de maintenance de l'anesthésie.....	98
a. Durées des différents temps de l'anesthésie	98
b. Dose de propofol à l'induction et maintenance à l'isoflurane	99
c. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire.....	100
i. Surveillance cardiovasculaire.....	100
ii. Surveillance respiratoire.....	101
d. Surveillance et prise en charge des effets non recherchés	103

i. Surveillance des signes de nociception et administration d'analgésiques de secours	103
ii. Prise en charge des épisodes d'hypotension peranesthésique	103
iii. Autres prises en charge	103
3. Surveillance clinique suite à l'extubation	104
a. Effets sédatifs résiduels	104
2. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire	105
i. Fréquence cardiaque	105
2. Pouls, TRC et couleur des muqueuses	105
3. Fréquence respiratoire	106
c. Douleur post-opératoire	106
d. Surveillance des effets non recherchés retardés et très retardés	107
i. Effets non recherchés retardés	107
ii. Effets non recherchés très retardés	107
IV - Discussion.....	108
A. Faisabilité et innocuité de la voie intranasale en vue d'une prémédication anesthésique médétomidine – méthadone chez la chatte	108
B. Effets sédatifs de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en gouttes chez la chatte	109
C. Effets potentialisateurs de l'association médétomidine – méthadone par voie intranasale chez la chatte	112
D. Effets cardiovasculaires de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en prémédication chez la chatte	113
E. Effets respiratoires de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en prémédication chez la chatte	116
F. Analgésie peropératoire et postopératoire dans le cadre d'une ovariectomie et suite à l'administration intranasale de médétomidine – méthadone en prémédication chez la chatte	117
G. Bilan et perspectives.....	118

CONCLUSION	121
BIBLIOGRAPHIE	123
ANNEXES	131
<i>Annexe 1 : Score de douleur de Glasgow</i>	<i>131</i>
<i>Annexe 2 : Score de douleur 4AVET.....</i>	<i>133</i>
<i>Annexe 3 : Consentement éclairé</i>	<i>134</i>
<i>Annexe 4 : Fiche d'évaluation de l'administration de la prémédication par le manipulateur.....</i>	<i>135</i>
<i>Annexe 5 : Fiche d'inclusion et de suivi de l'animal par l'évaluateur.....</i>	<i>136</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification du statut préanesthésique selon l’American Society of Anesthesiologists (ASA) [17]	25
Figure 2 : Score de sédation simple selon Bortolami et al. [20]	26
Figure 3 : Score de sédation de Young	27
Figure 4 : Score de sédation de Tamura	27
Figure 5 : Score de facilité de pose de la voie veineuse périphérique selon Bortolami et al. [20]	28
Figure 6 : Score de réveil après anesthésie générale selon Bortolami et al. [20]	28
Figure 7 : Echelle visuelle analogique d’évaluation de la douleur	30
Figure 8 : Caractéristiques physico-chimiques de la méthadone et de sa forme chlorhydrate	32
Figure 9 : Caractéristiques physico-chimiques de la médétomidine et de sa forme chlorhydrate	40
Figure 10 : Cavité nasale du chat [69]	51
Figure 11 : Illustration schématique de la structure de l’épithélium nasal respiratoire humain [70]	52
Figure 12 : Illustration schématique de la structure de la muqueuse nasale olfactive [70]	53
Figure 13 : Dispositif d’atomisation en intranasal MAD [72]	58
Figure 14 : Voies de transport possibles entre la cavité nasale et l’encéphale et le LCS [8]	59
Figure 15 : Illustration du transport axonal et paracellulaire [73]	61
Figure 16 : Illustration du transport périneural [73].	62
Figure 17 : Déroulement chronologique de l’étude	78
Figure 18 : Effets non recherchés immédiats apparaissant concomitamment à l’administration intranasale (n=10) ou intramusculaire (n=9) d’une association médétomidine-méthadone chez la chatte (exprimées en %)	90
Figure 19 : Effets non recherchés suite à une administration intranasale (n= 10) ou intramusculaire (n=9) d’une association médétomidine-méthadone chez la chatte (exprimées en %) durant la période de la prémédication à l’induction de la narcose (* différence significative avec le groupe IM (p-value < 0,05))	90

Figure 20 : Evolution de la fréquence cardiaque (A) et diminution relative de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg).....	93
Figure 21 : Evolution de la PAS (A) et diminution relative de la PAS par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	94
Figure 22 : Evolution de la PAM (A) et diminution relative de la PAM par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	95
Figure 23 : Evolution de la PAD (A) et diminution relative de la PAD par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	95
Figure 24 : Evolution de la couleur des muqueuses au cours de la période 1, dans le groupe IM, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg).....	96
Figure 25 : Evolution de la couleur des muqueuses au cours de la période 1, dans le groupe IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg).....	96
Figure 26 : Evolution du TRC au cours de la période 1, dans le groupe IM, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	97
Figure 27 : Evolution du TRC au cours de la période 1, dans le groupe IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	97
Figure 28 : Evolution de la fréquence respiratoire (A) et diminution relative de la fréquence respiratoire par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg).....	98

Figure 29 : Pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication	100
Figure 30 : Évolution de la fréquence cardiaque au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication	101
Figure 31 : Evolution de la SpO ₂ au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)	102
Figure 32 : Evolution de l'EtCO ₂ au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)	102
Figure 33 : Évolution de la fréquence respiratoire au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication	102
Figure 34 : Score de sédation simple au cours de la période 3 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)	104
Figure 35 : Score de sédation de Young au cours de la période 3 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)	104
Figure 36 : Evolution de la fréquence cardiaque au cours de la période 3, après extubation, dans les groupes IM et IN	105
Figure 37 : Evolution de la fréquence respiratoire au cours de la période 3, après extubation, dans les groupes IM et IN	106
Figure 38 : Scores de douleur (EVA (A) ; 4AVET (B) ; Glasgow (C)) évalués 3h à 4h après extubation, dans les groupes IM et IN	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Jafarbeglou et al. suite à une administration intramusculaire (IM), intranasale par atomisation (INa) ou en gouttes (INg) de 40 µg/kg de médétomidine (6 chiens / groupe) [1]	65
Tableau 2 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Micieli et al. et Santangelo et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale par atomisation (IN) de 20 µg/kg de dexmédétomidine chez le chien [2, 3]	67
Tableau 3 : Protocole anesthésique des groupes IM et INg dans l'étude de Giry et al. (2020) [4]	68
Tableau 4 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Giry et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale en gouttes (INg) de 40 µg/kg de médétomidine chez le chat [4]	69
Tableau 5 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Morel et al. suite à une administration intramusculaire (IM), intranasale par atomisation (INa) ou en gouttes (INg) de 20 µg/kg de dexmédétomidine chez le chat [5]	71
Tableau 6 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Gioeni et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale (IN) de 10 µg/kg de dexmédétomidine et de 0,4 mg/kg de méthadone (10 chiens / groupe) [7]	73
Tableau 7 : Scores de sédation simple (SDS) et de Young (SY) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)	91
Tableau 8 : Durée des différents temps de l'anesthésie (période 1, période 2, intervention chirurgicale et durée totale de l'anesthésie) pour les chattes du groupe IM (n=6) et du groupe IN (n=6) suivies en période 2	99

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- ASA** : American Society of Anesthesiologists
- AUC** : Area under curve (Aire sous la courbe)
- BHM** : Barrière hémato-méningée
- bpm** : Battements par minute
- CHUVAC** : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie
- CO₂** : Dioxyde de carbone
- Cmax** : Concentration maximale
- Da** : Dalton (1 Dalton équivaut à 1 g/mol)
- DC** : Débit cardiaque
- ENVT** : Ecole nationale vétérinaire de Toulouse
- EtCO₂** : End-tidal CO₂ (Pression partielle en CO₂ dans l'air expiré en fin d'expiration)
- EVA** : Echelle visuelle analogique
- FC** : Fréquence cardiaque (en bpm)
- FR** : Fréquence respiratoire (en mpm)
- G** : Gauge
- g/mol** : gramme par mol
- h** : Heure
- IM** : Intramusculaire
- IN** : Intranasale
- INa** : Intranasale par atomisation
- INg** : Intranasale en gouttes
- IV** : Intraveineuse
- kDa** : Kilo Dalton
- LCS** : Liquide cérébro-spinal
- MAD** : Mucosal Atomization Device
- mg/kg** : milligrammes par kilogramme
- min** : Minute
- mL** : Millilitre
- mL/kg/h** : Millilitre par kilogramme par heure
- mmHg** : Millimètre de mercure

mpm : Mouvements par minute
µm : Micromètre
µg/Kg : Microgramme par kilogramme
NMDA : N-methyl-D-aspartate
O₂ : Dioxygène
PaO₂ : Pression partielle artérielle en dioxygène
PAD : Pression artérielle diastolique (en mmHg)
PAM : Pression artérielle moyenne (en mmHg)
PAS : Pression artérielle systolique (en mmHg)
PCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang
PVC : Pression veineuse centrale
s : Seconde
SC : Sous-cutané(e)
SDS : Score de sédation simple
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SpO₂ : Saturation pulsée de l'hémoglobine en dioxygène (en %)
SY : Score de sédation de Young
TRC : Temps de remplissage capillaire
WSAVA : The World Small Animal Veterinary Association
[Dexmédétomidine] : Concentration en dexmédétomidine

INTRODUCTION

De nos jours, de nombreux actes courants en médecine vétérinaire nécessitent une prise en charge anesthésique. Celle-ci peut aller d'une simple tranquillisation ou sédation à une anesthésie générale. Dans ce cadre, l'utilisation conjointe d' α 2-agonistes tels que la médétomidine et d'opioïdes tels que la méthadone présente un grand intérêt chez le chien et le chat, notamment en prémédication d'un protocole anesthésique. Cette association est particulièrement employée pour son action centrale à l'origine d'effets sédatifs, analgésiques et myorelaxants, d'autant plus qu'elle est associée à une synergie permettant de maximiser les effets recherchés tout en limitant les doses utilisées. Cette association permet également de potentialiser les autres médicaments administrés durant l'anesthésie. Cela étant, ces molécules, et notamment les α 2-agonistes, possèdent des effets cardiorespiratoires non recherchés, limitant l'utilisation de cette association à des animaux sains.

Ces molécules sont classiquement administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse. Cependant, la possibilité d'administration intranasale chez l'homme et chez le chien, et plus récemment chez le chat, a également été mise en évidence dans plusieurs études [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Chez l'homme et chez le chien, les effets sédatifs sont alors décrits comme plus intenses et les effets non recherchés réduits.

La voie intranasale a d'abord émergé chez l'homme, dans le cadre de traitements d'affections locales des voies aériennes supérieures [8]. Elle était initialement considérée comme une alternative non invasive aux voies parentérales pour l'administration de traitements systémiques, mais depuis une dizaine d'années, on observe un intérêt grandissant pour cette voie, notamment car elle semble permettre un accès direct au système nerveux central. Elle a par ailleurs été décrite comme facile à mettre en œuvre et mieux tolérée que les voies intramusculaire et intraveineuse [9, 10].

Bien qu'encore peu utilisée en médecine vétérinaire, la voie intranasale semble donc prometteuse, et ceci notamment chez le chat qui est un animal fortement sujet au stress, surtout en contexte hospitalier. Des études récentes se sont intéressées à l'administration intranasale de médétomidine et de dexmédétomidine chez le chat. Celle-ci permettrait d'obtenir une sédation plus lente mais aussi profonde que la voie intramusculaire et de limiter les effets cardiovasculaires [4, 5]. Cependant, il n'existe

pas de données concernant l'utilisation de la méthadone seule ou conjointement avec la médétomidine par voie intranasale chez le chat.

L'objectif de cette étude expérimentale est de comparer les effets recherchés et non recherchés de l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale ou intramusculaire, ainsi que la faisabilité de chacune de ces voies d'administration.

Nous présenterons tout d'abord les prérequis fondamentaux pharmacologiques et cliniques de la médétomidine et de la méthadone, puis les données de la littérature concernant le transport des molécules administrées par voie intranasale. Nous rappellerons également les données bibliographiques disponibles sur l'emploi de la médétomidine et de la méthadone par voie intranasale. La deuxième partie sera consacrée à la présentation de l'étude expérimentale, puis les résultats seront décrits et discutés en comparaison avec les données bibliographiques.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. La prémédication chez le chat

A. Définition et enjeux de la prémédication

La prémédication constitue la première phase d'un protocole anesthésique, et correspond à toute administration de principe actif ayant lieu en amont de l'induction de l'anesthésie [11]. Il s'agit d'une étape clé dont les enjeux sont multiples.

1. Sédation

Un des effets recherchés de la prémédication est l'obtention d'une sédation, celle-ci étant définie comme un état de dépression du système nerveux central associé à une somnolence et une relaxation musculaire d'intensité variable. Cet état sédatif rend le patient inconscient de son environnement [12]. Cet effet est notamment recherché pour réduire le stress du patient, produire une relaxation musculaire, faciliter la contention de l'animal [11, 13] et ainsi poser plus facilement une voie veineuse périphérique [14]. La sédation est à différencier de la tranquillisation, lors de laquelle l'animal reste conscient de son environnement.

Une sédation peut également être recherchée en dehors du cadre d'une anesthésie générale. En effet, certains actes courants tels que la pose d'un cathéter ou la réalisation d'examens d'imagerie peuvent nécessiter une contention chimique, notamment lorsque l'animal est peu coopératif. Elle peut également faciliter la réalisation d'euthanasies [4].

2. Potentialisation

Un second enjeu de la prémédication est son effet potentialisateur, se traduisant par l'obtention des effets désirés tout en minimisant les doses des agents d'induction et de maintenance utilisés par la suite [11, 15]. La diminution des doses utilisées permet alors de limiter les effets non recherchés imputables à chacun des agents, ces effets étant généralement dose-dépendants [13].

3. Préparation des différentes phases de l'anesthésie

La prémédication a également pour objectif de faciliter l'induction, la maintenance et le réveil en limitant les complications pouvant intervenir durant ces phases. Ceci est d'autant plus important pour l'induction et le réveil, qui constituent les étapes les plus critiques de l'anesthésie de par les modifications hémodynamiques et homéostatiques qui s'y déroulent [11, 15].

4. Analgésie

La prise en charge analgésique d'une procédure réalisée sous anesthésie générale intervient dès la prémédication, lors de laquelle peut être mise en place une analgésie multimodale et préventive. L'analgésie multimodale est définie comme l'utilisation simultanée d'agents analgésiques agissant à différents niveaux des voies de la nociception. L'intérêt d'une analgésie préventive est d'éviter l'établissement de la douleur, plus difficile à contrôler une fois installée [15]. Cette prise en charge analgésique est importante lors de toute chirurgie, dont les ovariectomies qui sont associées à des signes de nociception significatifs en cas de prise en charge analgésique insuffisante [16].

B. Contre-indications à la prémédication

Afin de déterminer les facteurs de risque individuels, une évaluation préanesthésique comprenant un examen clinique complet, un examen des éléments anamnestiques et commémoratifs, ainsi que les résultats d'éventuels examens complémentaires doivent être pris en compte. Le type de procédure réalisée est également à considérer et à confronter à ces éléments [13].

Il existe plusieurs situations reconnues comme étant des contre-indications à la réalisation d'une prémédication et d'une anesthésie générale, notamment [14] :

- Les affections cardiovasculaires et respiratoires du fait de la dépression engendrée par certains agents anesthésiques.
- L'existence d'une anémie favorisant l'apparition d'hypoxie.

- L'existence d'une hypoprotidémie, pouvant favoriser les overdoses lors d'utilisation d'agents se liant fortement aux protéines.
- Les affections rénales, neurologiques ou hépatiques pouvant modifier la sensibilité du patient vis à vis de certains agents.

Afin d'établir le niveau de risque d'apparition de complications anesthésiques, l'« American Society of Anesthesiologists » (ASA) a créé une classification établie sur la base de l'état clinique préanesthésique du patient. Bien qu'initialement établie pour l'homme, cette classification est maintenant largement utilisée en médecine vétérinaire (**Figure 1**). Plus le stade ASA d'un patient est élevé, plus le risque de complications est grand et plus il est nécessaire de prendre des précautions lors de la réalisation du protocole anesthésique [13, 17]. L'ajout d'un U (urgence) au statut ASA est également possible lorsqu'une chirurgie doit être réalisée en urgence, c'est-à-dire lorsqu'un délai dans la prise en charge du patient peut conduire à une augmentation significative de la mortalité ou de la morbidité [18]. L'évaluation des risques permet ainsi de créer un protocole anesthésique individuel adapté au patient et à la procédure [13].

Stade ASA	Etat clinique préopératoire	Mortalité associée dans l'espèce canine
I	Animal en bonne santé, sans affection discernable	0.1-0.5%
II	Animal avec une affection systémique sans répercussion générale	ASA I x 1.5-2
III	Animal avec une affection systémique à répercussion générale modérée	ASA I x 3-5
IV	Animal avec une affection à répercussion générale majeure, nécessitant un traitement vital	ASA I x 30-50
V	Animal moribond, dont l'espérance de vie n'excède pas 24h avec ou sans intervention chirurgicale	ASA I X 100 - 200

Figure 1 : Classification du statut préanesthésique selon l'American Society of Anesthesiologists (ASA) [17]

C. Evaluation des effets recherchés de la prémédication

1. Les effets sédatifs

a. Evaluation directe

La sédation peut être évaluée selon plusieurs échelles, qui peuvent être qualitatives ou semi-quantitatives. Les échelles qualitatives sont subjectives. On retrouve notamment les échelles simples descriptives telles que le score de sédation simple (SDS), utilisé par Bortolami *et al* en 2013, et Slingsby *et al.* en 2015 (**Figure 2**). Il s'agit d'un score divisé en 4 points, permettant une évaluation rapide et simple de la sédation [19, 20].

Score	Classification	Descripteurs
0	Absence de sédation	Chat vif, alerte, répondant aux stimuli, se déplaçant.
1	Sédation légère	Chat détendu, mais réagissant aux stimuli extérieurs, visuels et sonores, et pouvant marcher avec peu ou pas d'ataxie.
2	Sédation modérée	Chat en décubitus sternal ou latéral, mais réagissant aux stimuli extérieurs, visuels et sonores, et présentant des signes évidents d'ataxie.
3	Sédation profonde	Chat en décubitus et ne répondant pas à la stimulation.

Figure 2 : Score de sédation simple selon Bortolami *et al.* [20]

Il existe cependant des méthodes d'évaluation plus précises de la profondeur de sédation. Celles-ci s'appuient sur des échelles multiparamétriques permettant une évaluation semi-quantitative. Parmi ces échelles, on retrouve notamment le score de sédation de Young, utilisé dans les services de réanimation et soins intensifs de l'ENVT. Il repose sur l'évaluation de 6 catégories de critères (attitude générale, posture spontanée, réponse au bruit, réponse à une modification de position, relaxation de la mâchoire, réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité). Une note allant de 0 à 2, 3 ou 4 selon les critères est attribuée à chacun d'entre eux individuellement, les notes étant ensuite additionnées pour obtenir un unique score sur 19. Ce score augmente lorsque l'intensité de la sédation augmente (**Figure 3**).

Il existe d'autres échelles établies sur le même principe d'évaluation de plusieurs catégories de critères, permettant d'obtenir un score final augmentant avec le niveau de sédation. On retient notamment :

- le score de sédation de Tamura [21], issu de l'adaptation au chat d'un score de sédation établi chez le chien par Young *et al.* en 1990 [22]. Il est similaire au score de Young, et repose sur l'évaluation de 5 catégories de critères permettant d'obtenir un score sur 16 (**Figure 4**).
- Le score de sédation de Santos [23] s'appuyant sur 4 critères, dont 2 évaluant la réponse à l'utilisation d'une tondeuse électrique. Ce score a par la suite été simplifié par Nejamkin *et al.* en 2019 [24] en un score reposant sur trois catégories seulement (position, réponse à la mise en route de la tondeuse et réponse à la contention).
- Le score de sédation de Ribas [25], n'évaluant que trois catégories (posture, comportement, relaxation musculaire). Cependant on retrouve à l'intérieur de ces trois catégories la majorité des critères évalués dans les scores précédents.

		Score
<i>Attitude générale</i>	Excitable	0
	Réveillé et attitude normale	1
	Tranquille	2
	État de stupeur	3
<i>Posture spontanée</i>	Debout	0
	Fatigué mais debout	1
	Couché mais peut se lever	2
	Couché avec difficultés pour se lever	3
	Incapable de se lever	4
<i>Réponse au bruit</i>	Sursaute	0
	Entend et bouge	1
	Entend et crispe seulement les oreilles	2
	Perçoit à peine	3
	Pas de réponse	4
<i>Réponse une modification de position</i>	Résiste fortement	0
	Résiste moyennement	1
	Résiste légèrement	2
	Aucune résistance	3
<i>Relaxation de la mâchoire</i>	Contractée	0
	Légère	1
	Importante	2
<i>Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité</i>	Normal	0
	Lent	1
	Léger	2
	Absent	3
<i>Score de sédation</i>		0 - 19

Figure 3 : Score de sédation de Young

		Score
<i>Spontaneous posture</i>	Standing	0
	Tired and standing	1
	Lying but can rise	2
	Lying with difficulty rising	3
	Unable to rise	4
<i>Placement on side</i>	Resists strongly	0
	Modest resistance	1
	Slight resistance	2
	No resistance	3
<i>Response to noise</i>	Jump	0
	Hears and moves	1
	Hears and twitches ear	2
	Barely perceives	3
<i>Jaw relaxation</i>	No response	4
	Poor	0
	Slight	1
	Good	2
<i>General attitude</i>	Excitable	0
	Awake and normal	1
	Tranquil	2
	Stuporous	3
<i>Sedation score*</i>		0-16

Figure 4 : Score de sédation de Tamura

b. Evaluation indirecte

Les effets sédatifs peuvent également être évalués par des méthodes indirectes. La profondeur de sédation durant la prémédication peut être appréciée au travers d'un score de facilité de pose de la voie veineuse périphérique. On peut également évaluer la qualité du réveil afin d'apprécier les effets de la prémédication encore présents au réveil d'une anesthésie générale. Ces deux paramètres peuvent être évalués grâce à

des échelles simples descriptives telles que celles en 4 points utilisées par Bortolami *et al.* [20] et Slingsby *et al.* [19] (**Figures 5 et 6**).

Score	Classification	Descripteurs
0	Très difficile	Impossible de réaliser une cathétérisation IV ou chat requérant une contention physique ferme, multiples tentatives nécessaires.
1	Difficile	Chat requérant une certaine contention physique, essayant de bouger.
2	Facile	Contention physique minimale nécessaire.
3	Très facile	Chat en décubitus et ne répondant pas à la stimulation.

Figure 5 : Score de facilité de pose de la voie veineuse périphérique selon Bortolami *et al.* [20]

Score	Classification	Descripteurs
0	Mauvais	Chat montrant des signes majeurs d'excitation durant le réveil jusqu'au décubitus sternal tels qu'une forte agitation dans la cage ou des mouvements rapides sans conscience de son environnement, grognements ; ne répond pas à une manipulation douce.
1	Modéré	Chat montrant quelques signes d'excitation durant le réveil jusqu'au décubitus sternal tels qu'une forte agitation dans la cage ou des mouvements rapides sans conscience de son environnement, grognements ; s'apaise après une manipulation douce.
2	Bon	Légers signes d'excitation tels que des grognements qui se résolvent rapidement de manière à ce que le chat devienne calme.
3	Excellent	Le chat est calme et détendu durant le réveil.

Figure 6 : Score de réveil après anesthésie générale selon Bortolami *et al.* [20]

2. Effets analgésiques

La douleur est une expérience subjective multidimensionnelle comprenant des composantes sensorielle, évaluative et affective. Il s'agit d'une construction abstraite qui n'est pas directement mesurable mais peut être évaluée par différents moyens plus ou moins subjectifs. Cette évaluation, bien que difficile du fait de la prise en charge de patients non-verbaux, reste cruciale pour administrer un traitement antalgique adapté, notamment lors d'une intervention chirurgicale [26, 27].

Chez le chat, certains comportements, postures ou expressions faciales sont maintenant identifiés comme étant des signes de douleur. Il existe des échelles validées permettant de différencier les animaux douloureux des non douloureux, d'évaluer l'intensité de la douleur et de proposer un seuil d'intervention, à partir duquel l'administration d'analgésie supplémentaire doit être considérée [27]. Ces échelles, généralement sous formes de questionnaires structurés, permettent de prendre en compte les différentes dimensions de la douleur et notamment la composante affective [26].

Plusieurs échelles multiparamétriques sont actuellement reconnues et validées pour l'évaluation de la douleur aiguë chez le chat telles que l'échelle de douleur multidimensionnelle de UNESP-Botucatu. Il s'agit d'une échelle fiable et sensible, constituée de 3 sous-échelles évaluant l'expression de la douleur, les changements psychomoteurs et les variables physiologiques. Elle prend en compte au total 10 variables différentes. Son seuil d'intervention est de 7/30 (ou 6/27 en l'absence de mesure de la pression artérielle), associé à une sensibilité de 96,5% et une spécificité de 99%. L'évaluation est cependant longue à réaliser, et n'a été validée que dans le cadre d'ovario-hystérectomies et lors d'utilisation par des anesthésistes ou techniciens anesthésistes. Une forme plus courte de cette échelle est en cours de validation [27, 28].

Deux autres échelles validées, plus rapides et plus simples d'utilisation, sont à retenir. L'échelle de douleur révisée définitive de Glasgow (**Annexe 1**) inclut des critères d'évaluation similaires à ceux de l'échelle d'UNESP-Botucatu mais peut être utilisée par des évaluateurs d'expérience variée et appliquée à toutes sortes de douleurs aiguës (médicale, chirurgicale, traumatique). Sa version initiale reposait sur une approche psychométrique mais une prise en compte des expressions faciales a récemment été ajoutée pour améliorer sa performance. Le seuil d'intervention est un score supérieur ou égal à 5/20 [27, 29, 30]. L'échelle « 4-AVET French Association for Animal Anaesthesia and Analgesia Pain Scoring System » (**Annexe 2**), couramment utilisée au sein des différents services de l'ENVT, se divise en 6 catégories (appréciation subjective, attitude générale, comportement interactif, réaction à la manipulation de la zone opératoire, intensité de la réaction à la manipulation de la zone opératoire). Le score total permet alors de définir l'intensité de la douleur (légère, modérée ou sévère) [31].

Il existe d'autres échelles validées telles que la « Feline Grimace Scale », s'appuyant sur l'évaluation d'expressions faciales (position des yeux, renforcement de l'œil dans l'orbite, tension au niveau du museau, moustaches, position de la tête), mais dont la sensibilité et le seuil d'intervention sont encore en cours d'évaluation [27]. Certains outils non validés sont également utilisés, notamment les échelles visuelles analogiques du fait de leur simplicité d'utilisation, bien qu'elles soient subjectives et qu'une variabilité interindividuelle ait été démontrée chez le chien [26]. Par exemple, l'échelle visuelle analogique (EVA) suivante (**Figure 7**) est découpée en 4 niveaux d'intensité de la douleur avec un score allant de 0 à 10 [4].

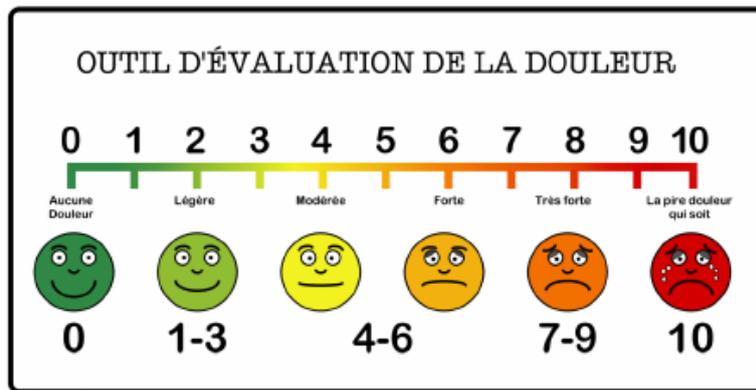


Figure 7 : Echelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur

Il est cependant à noter que plusieurs facteurs peuvent rendre délicat l'utilisation de ces échelles et l'interprétation du résultat, notamment certaines maladies (atteintes respiratoires ou buccales par exemple), la sédation, la timidité, la peur ou la dysphorie, celle-ci apparaissant avec des doses importantes d'opioïdes par exemple [27].

II. Les agents de prémédication

A. Principaux agents utilisés lors de chirurgies de convenance chez la chatte

Il existe une multitude de protocoles anesthésiques et analgésiques mis en place lors de chirurgies de convenance chez le chien et le chat. La majorité de ces protocoles impliquent l'association entre un opioïde et une phénothiazine ou un $\alpha 2$ -agoniste. L'association médétomidine - méthadone est couramment utilisée car ce protocole permet d'obtenir un niveau de sédation généralement suffisant pour placer une voie veineuse périphérique sans difficultés, tout en procurant une analgésie adaptée et dans certains cas une absence d'hyperalgésie post-opératoire [16, 19].

L'association d'un opioïde tel que la morphine ou la méthadone et d'un $\alpha 2$ -agoniste tel que la médétomidine en une seule administration en prémédication fait d'ailleurs partie des protocoles préconisés par la WSAVA (The World Small Animal Veterinary Association) [32] et ceux des programmes de stérilisation de l'association de vétérinaires de refuges "Association of Shelter Veterinarians" [33]. L'association opioïde - $\alpha 2$ -agoniste est d'autant plus recommandée qu'une synergie est rapportée entre ces familles de médicaments, notamment concernant les effets sédatifs et analgésiques [19]. Cette action synergique, outre le fait d'améliorer les effets recherchés de ces médicaments, permet également de réduire les doses individuelles de chaque médicament et donc de limiter leurs effets non recherchés respectifs [14, 32].

B. La méthadone

1. Généralités

La méthadone appartient à la famille des opioïdes, une famille de médicaments très couramment utilisée en médecine vétérinaire. En effet, les opioïdes sont considérés comme les agents analgésiques les plus efficaces disponibles actuellement, et sont également utilisés pour leur effet sédatif, variable d'un opioïde à l'autre [15, 34].

La méthadone (6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one) est un dérivé de synthèse de la diphenylpropylamine possédant des propriétés proches de celles de la morphine [35]. Actuellement, trois spécialités possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les chiens et les chats : le COMFORTAN[®], l'INSISTOR[®] et le SYNTHADON[®]. Ils possèdent tous une concentration de 10 mg/mL de méthadone sous forme de chlorhydrate et peuvent être administrés par voie intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée.

Les opioïdes sont des molécules de petit poids moléculaire (285-425 Da), dont la lipophilie varie grandement d'un opioïde à l'autre. Cette dernière est élevée pour le fentanyl et la méthadone, contrairement à la morphine qui est peu lipophile [36]. La méthadone existe sous forme d'un mélange racémique d'énantiomères contribuant tous deux à ses effets analgésiques, bien que l'énantiomère R soit environ 50 fois plus puissant que l'énantiomère S à ce sujet [19, 37]. La structure et les principales caractéristiques physico-chimiques de la méthadone et de sa forme chlorhydrate sont présentées dans la figure ci-dessous (**Figure 8**) [38, 39].

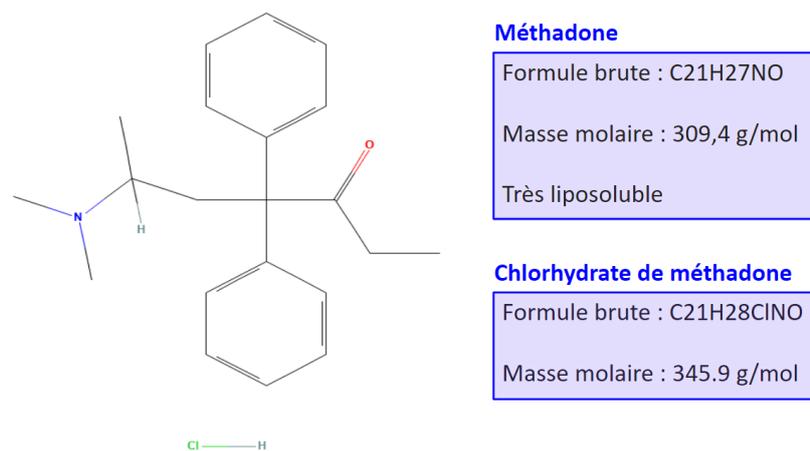


Figure 8 : Caractéristiques physico-chimiques de la méthadone et de sa forme chlorhydrate

2. Doses usuelles et voies d'administration

Les doses classiquement utilisées chez les carnivores domestiques varient selon le contexte d'administration et l'intensité des effets recherchés. Les doses recommandées sont généralement de 0,1 à 0,25 mg/kg dans le cadre d'une prémédication anesthésique mais peuvent aller de 0,05 à 0,6 mg/kg pour contrôler un épisode de douleur (dose adaptée selon l'intensité de la douleur). A ces doses, la

méthadone ne présente pas d'effets secondaires majeurs. Différentes voies d'administration sont possibles : IM, IV ou SC. La voie intranasale reste actuellement peu décrite. La durée d'action de la méthadone dépend de la voie d'administration, mais elle est approximativement de 4h à 6h [11, 12, 19, 20].

3. Pharmacodynamie

a. Action sur les récepteurs aux opioïdes

Les opioïdes agissent sur des récepteurs ubiquistes et particulièrement nombreux au niveau des systèmes nerveux périphérique (SNP) et central (SNC). Il existe trois sous-types majeurs de récepteurs :

- Les récepteurs μ : ils sont notamment présents dans les tissus somatiques. Leur stimulation par des agents analgésiques produit une action antalgique plus forte que la stimulation des autres sous-types. Cependant, l'activation de ce récepteur produit plus d'effets secondaires que les autres. Ils peuvent générer de l'euphorie et une diminution du stress mais créer une dépression respiratoire et modifier le transit intestinal [15, 40, 41].
- Les récepteurs κ : ceux-ci sont plus particulièrement impliqués dans la gestion des douleurs viscérales et d'origine inflammatoire. Leur action est à la fois analgésique et antiprurigineuse. Leur activation peut entraîner de la dysphorie et du stress. Leur action tend donc à s'opposer et réguler celle des récepteurs μ [40, 41].
- Les récepteurs δ : leur activation a un effet analgésique et anxiolytique. Elle permet également de réguler l'activité des récepteurs μ [40].

La méthadone est un μ -agoniste plein possédant également une petite affinité pour les récepteurs κ et δ . L'énantiomère R possédant une affinité supérieure à celle de l'énantiomère S pour les récepteurs μ et δ , il est considéré comme étant à l'origine de la majorité des effets [37]. Par ailleurs, bien que la puissance relative de la méthadone par rapport à la morphine ne soit pas clairement établie, elle est considérée comme plus puissante chez le rat et la souris [42]. Elle possède de plus un mécanisme d'action unique, se différenciant de celui des autres opioïdes par son action supplémentaire sur les récepteurs NMDA et la réabsorption des monoamines [37].

b. Action sur les récepteurs NMDA

Contrairement à la morphine agissant principalement sur les récepteurs μ , la méthadone possède une action antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), notamment présynaptiques [35, 37]. Or l'activation de des récepteurs NMDA favorise l'hyperexcitabilité, la sensibilisation centrale et la plasticité des neurones nociceptifs [43]. L'action anti-NMDA de la méthadone permet donc de prévenir cette sensibilisation centrale après atteinte tissulaire, ce qui participe à son action anti-hyperalgésique [19, 37].

c. Action sur la réabsorption des monoamines

La méthadone prévient la réabsorption de monoamines (neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la sérotonine) au niveau de la substance grise de l'encéphale. Le système des monoamines est un système endogène impliqué dans la régulation de la douleur : le système noradrénergique est impliqué dans l'inhibition de la douleur et le système sérotoninergique dans la maintenance de la douleur. L'inhibition de la réabsorption de sérotonine et de noradrénaline au niveau du SNC, associée à l'inhibition des récepteurs NMDA, permet d'obtenir un meilleur contrôle de la douleur et de la propagation du stimulus nociceptif. Ceci permet finalement de prévenir les risques d'hyperalgésie et de tolérance aux opioïdes suite à une utilisation continue. Les deux énantiomères ont des effets comparables sur les monoamines et les récepteurs NMDA [37].

c. Action sur les récepteurs α 2-adrénergiques et nicotiniques cholinergiques

La méthadone présente également une affinité variable pour les récepteurs α 2-adrénergiques [19] et induit un blocage des récepteurs nicotiniques cholinergiques [20].

4. Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la méthadone varie selon la voie d'administration mais reste élevée et associée à une grande rapidité d'absorption pour les voies IV, IM et SC [11].

Elle est en revanche faible par voie orale chez les carnivores domestiques du fait d'un premier passage hépatique [11, 44], contrairement à l'homme chez qui l'extraction hépatique est beaucoup plus lente. En effet, certaines études ont estimé sa biodisponibilité par voie orale chez le chien à moins de 5% [12] et 29% [45].

Son temps de demi-vie est estimé entre 2h et 4h selon les voies, bien que certaines études aient constaté une demi-vie plus longue, d'environ 10h, pour la voie SC. Elle possède un volume de distribution de 3,5 L/kg chez le chien [12, 44].

La méthadone est principalement éliminée grâce au métabolisme hépatique. La clairance hépatique de la méthadone est élevée chez le chien, proche du débit sanguin hépatique, ce qui explique la faible biodisponibilité par voie orale [44, 45]. Chez les mammifères, les métabolites des opioïdes étant généralement plus hydrosolubles, ceux-ci sont alors éliminés dans les urines ou les fèces suite à une excrétion biliaire [12]. Chez l'homme, la méthadone se lie majoritairement aux protéines au pH physiologique (86-89%) [37].

5. Effets cliniques

Les effets de la méthadone, notamment la durée d'analgésie, sont dose-dépendants, tout comme ses effets non recherchés. Ceux-ci restent cependant peu significatifs aux doses utilisées classiquement [20].

a. Effets analgésiques

La méthadone est majoritairement utilisée pour ses effets analgésiques, notamment lors de procédures chirurgicales [19]. En tant qu'opioïde de palier III, elle est adaptée à la prise en charge de douleurs sévères et persistantes [46]. Ceci est notamment dû à l'inactivation totale des récepteurs μ , et plus particulièrement ceux localisés dans la corne dorsale de la moelle spinale [43, 47].

Par ailleurs, la méthadone semble posséder des effets anti-hyperalgésiques, limitant par exemple la sensibilité au niveau des plaies chirurgicales et renforçant ses effets analgésiques [19, 20].

b. Effets sédatifs

Les effets sédatifs générés par l'administration de méthadone sont légers [48]. Une étude réalisée en 2017 sur un protocole associant méthadone et acépromazine chez le chien a par ailleurs montré que l'intensité de la sédation n'était pas dose-dépendante, contrairement à la durée de la sédation plus longue lors d'administration de plus fortes doses. La dose de méthadone administrée semble donc impacter la durée de sédation, sans pour autant en modifier l'intensité [42].

c. Effets cardiovasculaires

Les opioïdes peuvent générer une dépression cardio-respiratoire, notamment durant une anesthésie, mais ces effets ne sont pas systématiques [20]. En effet selon plusieurs études l'administration de méthadone peut induire, notamment chez le chien:

- une diminution légère à modérée de la fréquence cardiaque
- une diminution du débit cardiaque
- une augmentation de la pression artérielle
- une augmentation de la résistance vasculaire périphérique

Ces modifications restent cependant peu significatives cliniquement, d'autant plus aux doses utilisées classiquement. Ces effets sont dose-dépendants [42, 48, 49].

Concernant les modifications de la pression artérielle, plusieurs études ont mis en évidence un effet dose-dépendant de la méthadone sur l'augmentation de la pression artérielle. Bitti *et al.* ont montré en 2017 que l'administration de méthadone à forte dose (0,75 mg/kg) permettait de contrer les effets hypotenseurs d'une administration conjointe d'acépromazine, suspectant ainsi un effet vasoconstricteur de la méthadone entraînant une augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) [42]. Une seconde étude a montré qu'une forte dose de méthadone (1 mg/kg) entraîne une augmentation de la PAM et de la pression veineuse centrale (PVC) chez le chien [49]. Cependant, lors d'administration par voie intramusculaire de 0,5 mg/kg de méthadone seule, l'étude réalisée par Monteiro *et al.* en 2008 n'a pas mis en évidence de modification significative de la pression artérielle systolique (PAS). Chez le chat, d'autres études ont pu objectiver une augmentation de la pression artérielle suite à

l'administration d'opioïdes, mais cet effet serait plutôt secondaire à l'état d'excitation lui-même consécutif à l'administration de ces médicaments [48].

L'augmentation de la résistance vasculaire périphérique et donc de la pression artérielle sont suspectées comme étant consécutives à une augmentation de la libération de vasopressine secondaire à l'administration de méthadone, bien que cela ne soit pas démontré [49].

d. Effets respiratoires

Les opioïdes sont couramment rapportés comme ayant un effet dépresseur dose-dépendant sur le système respiratoire. Cet effet n'est généralement pas observé aux doses usuelles, pour lesquelles la fréquence respiratoire reste stable. Il pourrait cependant apparaître lors d'utilisation concomitante de méthadone et de médicaments ayant également un effet dépresseur sur le système respiratoire (gaz anesthésiques ou $\alpha 2$ -agonistes par exemple) [48]. De ce fait, il a été démontré qu'une utilisation de méthadone à forte dose (1 mg/kg) chez les chiens anesthésiés à l'isoflurane favorise l'apparition d'apnées peranesthésiques [49].

L'administration de méthadone semble par ailleurs favoriser l'apparition de halètements chez le chien, et ceci est d'autant plus courant quand de fortes doses sont utilisées. Cela peut parfois s'associer à une augmentation de la pression partielle en CO_2 (PCO_2), bien que les valeurs sur sang artériel obtenues par Garofalo *et al.* en 2012 restent dans les intervalles de référence [48, 49].

e. Effets neurologiques

Les opioïdes activent le système vagal (participant à leur effet chronotrope négatif) [42], mais peuvent également activer le système adrèno-sympathique (favorisant l'apparition de douleur, tachycardie, hypertension...). Ce dernier est cependant généralement inhibé par les autres agents administrés de façon concomitante lors d'une anesthésie générale [12, 49].

Un effet commun des opioïdes est également l'apparition d'un myosis ou, plus couramment chez le chat, d'une mydriase marquée. Cela peut alors perturber la vision et participer à l'apparition de réactions exagérées à certains stimuli. Cette mydriase ne semble cependant pas corrélée à la durée des effets analgésiques [20, 47].

f. Effets sur le tractus digestif

L'un des avantages de l'utilisation de la méthadone par rapport à la morphine est qu'elle n'induit pas de vomissements. En effet, il est courant d'observer des signes de nausées, du ptyalisme et des vomissements avec l'administration d'opioïdes peu liposolubles tels que la morphine. Ceci s'explique par l'activation de récepteurs δ situés dans la zone de déclenchement du chémorécepteur, à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, les opioïdes sont également capables d'inhiber le centre du vomissement, situé à l'intérieur de cette barrière. Les opioïdes les plus liposolubles (fentanyl et méthadone) ont donc plutôt un effet antiémétique, qui représente un réel intérêt lors d'une utilisation concomitante avec des α 2-agonistes par exemple [47, 48]. A forte dose, du ptyalisme et des défécations peuvent tout de même être observées avec la méthadone [49].

i. Effets comportementaux

Des comportements de folie, dysphoriques, avec une excitation marquée, ont été décrits suite à l'utilisation d'opioïdes à forte dose par le passé, mais étaient essentiellement associés à des surdosages ou au traitement de douleurs sévères. Ces comportements dysphoriques sont suspectés d'être consécutif à l'activation des récepteurs μ [49]. Des épisodes d'euphorie apparaissent plus couramment et sont caractérisés par des ronronnements, des roulements et des mouvements de friction et de pétrissage avec les membres thoraciques [11, 20, 47]. L'apparition de vocalises et de gémissements est par ailleurs rapportée chez le chien [44, 49].

j. Effets sur la température corporelle

La méthadone, comme les opioïdes de façon générale, est souvent associée à une diminution significative de la température rectale, voire de l'hypothermie. Cette diminution s'explique d'une part par une diminution du métabolisme basal, et d'autre part par l'apparition de halètements exacerbant la perte de chaleur. Certains auteurs suspectent que ces halètements sont la conséquence d'une modification des mécanismes de thermorégulation par les opioïdes [42, 48]. Cependant certains

opioïdes sont aussi associés à des augmentations significatives de la température rectale chez le chat [47].

k. Effets métaboliques et hormonaux

Plusieurs études ont mis en évidence des modifications métaboliques et hormonales suites à l'administration de méthadone, dont :

- L'augmentation de la concentration sanguine en vasopressine chez le chien. Cependant, d'autres études ont plutôt objectivé, dans plusieurs espèces, une diminution de celle-ci après l'administration d'opioïdes [44].
- L'augmentation des concentrations sanguines en catécholamines (noradrénaline et adrénaline) lors d'utilisation de méthadone à forte dose, associée à une activation du système adrèno-sympathique [49].
- L'augmentation de la cortisolémie consécutive à l'administration d'opioïdes. Elle a été objectivée dans plusieurs espèces, dont les chiens et les chats [44].
- L'apparition d'une possible acidose métabolique, généralement légère et peu significative cliniquement, même à forte dose. Elle se caractérise par une diminution de l'excès de base. Son origine n'est pas connue mais elle est suspectée d'être la conséquence d'une diminution de la perfusion périphérique [42, 49].

6. Réversibilité

Les opioïdes peuvent être antagonisés par l'administration de naloxone, à une dose classique de 5-15 µg/kg IV. La naloxone déplace les opioïdes par compétitivité pour les récepteurs, et joue principalement le rôle de µ-antagoniste et secondairement de κ- et δ-antagoniste [11, 12].

C. La médétomidine

1. Généralités

La médétomidine appartient à la famille des agonistes des récepteurs α₂-adrénergiques (aussi appelés α₂-agonistes), une des familles médicamenteuses les

plus utilisées lors d'anesthésie et analgésie multimodale en médecine vétérinaire. Les effets recherchés de ces molécules sont les effets sédatifs, hypnotiques, analgésiques et de relaxation musculaire [32].

La famille des α_2 -agonistes regroupe la médétomidine, la dexmédétomidine, la xylazine et la romifidine, des molécules dont la spécificité et la puissance diffèrent. En effet, la xylazine est plus puissante que la romifidine, elle-même plus puissante que la dexmédétomidine et la médétomidine [32].

La médétomidine est disponible sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères : la dexmédétomidine et la lévométopomidine. La dexmédétomidine est considérée comme l'énantiomère pharmacologiquement actif, tandis que la lévométopomidine ne semble pas avoir d'activité pharmacologique apparente. Ceci explique l'observation d'effets sédatifs et analgésiques similaires avec la médétomidine et la dexmédétomidine lorsque la dose de cette dernière, deux fois plus puissante, vaut la moitié de celle de la médétomidine [32, 35, 50].

Plusieurs spécialités possèdent aujourd'hui une AMM pour chat et chien : DOMITOR[®], DORBENE[®], DORMILAN[®], MEDETOR[®], NARCOSTART[®] et MEDETOR[®], toutes composées de médétomidine sous forme de chlorhydrate et concentrées à 1 mg/mL. La structure et les principales caractéristiques physico-chimiques de la médétomidine et de sa forme chlorhydrate sont présentées ci-dessous (**Figure 9**) [51, 52] :

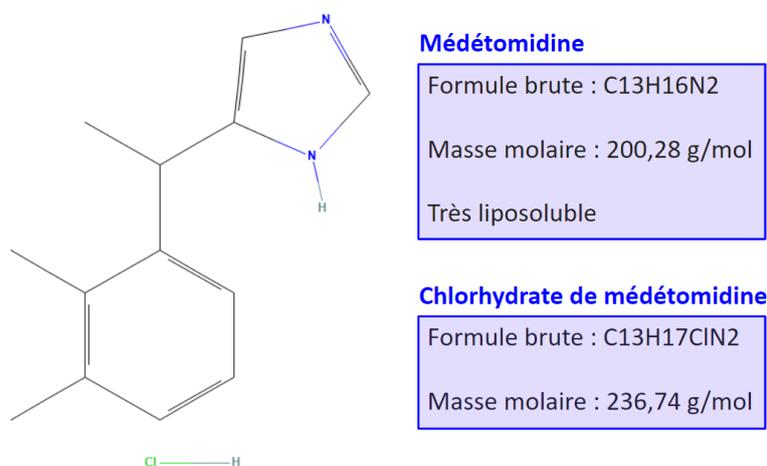


Figure 9 : Caractéristiques physico-chimiques de la médétomidine et de sa forme chlorhydrate

2. Doses usuelles et voies d'administration

Les doses utilisées chez le chat sont variables et dépendent des effets recherchés. Les doses généralement recommandées dans cette espèce sont entre 5 µg/kg et 50 µg/kg, en IV ou IM. Une dose plutôt faible (10-20 µg/kg) est privilégiée lorsqu'une sédation seule est recherchée ou lors d'administration concomitante avec d'autres agents de prémédication (morphiniques notamment), mais la dose peut être augmentée pour obtenir des effets analgésiques. La voie SC entraîne des réponses variables et n'est donc pas recommandée [35, 53, 54].

La voie sublinguale peut également être utilisée et a l'avantage d'avoir une meilleure biodisponibilité que la voie IM, permettant de diminuer les doses utilisées. La voie intranasale a également été décrite chez plusieurs espèces (tortue, lapin, chien) et plus récemment chez le chat [4].

3. Pharmacodynamie

a. Action sur les récepteurs α2-adrénergiques

Il existe deux types de récepteurs α-adrénergiques : les récepteurs α1 et α2. L'activation des récepteurs α1 peut produire des effets contraires à celle des α2. Les α2-agonistes possèdent une sélectivité pour les récepteurs α2 mais peuvent également se lier aux récepteurs α1, ce qui peut produire des effets paradoxaux lors d'utilisation de fortes doses. La médétomidine est hautement sélective pour les récepteurs α2, avec un ratio de sélectivité α2/α1 de 1620:1, ce ratio étant moindre pour les autres α2-agonistes couramment utilisés [35, 55].

Les récepteurs α2-adrénergiques sont des récepteurs couplés à une glycoprotéine G, dont les agonistes endogènes sont l'adrénaline et la noradrénaline. Le mode d'action des α2-agonistes passe par une inhibition de l'adénylyl-cyclase, entraînant un flux de potassium et un blocage de l'entrée de calcium au niveau des membranes cellulaires. Cela aboutit à une hyperpolarisation des neurones noradrénergiques, inhibant alors la décharge neuronale et la libération de neurotransmetteurs (noradrénaline) et induisant les effets recherchés [32, 35, 56].

Il existe quatre sous-types de récepteurs α_2 [12, 35, 56] :

- Les récepteur α_2 -A : localisés dans le cortex cérébral, dans le locus coeruleus (zone du tronc cérébral) et au niveau des plaquettes, ils sont à l'origine des effets sédatifs, de l'analgésie supra-spinale et des effets cardiovasculaires d'origine centrale (bradycardie, hypotension). Ils modulent la libération de neurotransmetteurs.
- Les récepteurs α_2 -B : situés au niveau de l'endothélium vasculaire et du ganglion dorsal de la moelle spinale, ils activent la phospholipase C et augmentent la production d'inositol triphosphate, de diacylglycérol et de calcium cytosolique. Ils sont à l'origine des effets cardiovasculaires initiaux (augmentation de la résistance vasculaire périphérique, bradycardie réflexe associée). Ces récepteurs participent également à l'analgésie spinale.
- Les récepteurs α_2 -C : également localisés dans le ganglion de la corne dorsale de la moelle spinale, ils participent à l'analgésie spinale, favorisent l'hypothermie et modulent l'activité dopaminergique.
- Les récepteurs α_2 -D sont suspectés d'avoir une localisation et une action similaire aux récepteurs α_2 -A. Ils ont en effet une structure très proche et sont suspectés d'être orthologues, les récepteurs α_2 -D étant retrouvés dans certaines espèces seulement (rongeurs, bovins notamment) [57].

L'activation des récepteurs α_2 -adrénergiques dans la corne dorsale de la moelle spinale inhibe les neurones nociceptifs et est à l'origine de la majorité de l'action analgésique des α_2 -agonistes, bien que les sites d'action supra-spinaux et périphériques participent aussi à cet effet [56].

b. Action sur les récepteurs imidazoline

La médétomidine présente une structure spécifique avec un hétérocycle imidazolé reconnu par les sites de liaison des récepteurs imidazolines noradrénergiques. Les effets de la médétomidine peuvent donc également être en partie attribués à l'activation de ces récepteurs ayant une action centrale hypotensive et antiarythmique. Il existe trois récepteurs imidazoline identifiés (I1, I2, I3). La dexmédétomidine montre une sélectivité 32 fois plus importante pour les récepteurs α_2 -adrénergiques que pour les récepteurs imidazoline [58, 59].

4. Pharmacocinétique

L'absorption et l'action de la médétomidine apparaissent rapidement par voie IM (5-10 min) et IV (5 min), et de façon plus variable par voie SC. Sa demi-vie est estimée à 1,35 h (voie IM) et son volume de distribution à 3,5 L/kg chez le chat. Cependant, la durée d'action (30-90 min) et l'intensité des effets dépendent de la dose administrée [35, 60].

La médétomidine se lie fortement aux protéines plasmatiques et est principalement métabolisée par le foie. Les métabolites, inactifs, sont éliminés par les reins et excrétés dans les urines [4, 32, 35].

5. Effets cliniques

Les α_2 -agonistes sont couramment utilisés en médecine vétérinaire pour leurs effets sédatifs et de potentialisation des anesthésiques et analgésiques utilisés simultanément. Mais, du fait de leurs effets secondaires, ces médicaments sont généralement réservés à des animaux de faible stade ASA [35, 47].

a. Effets sédatifs et anxiolytiques

Les effets sédatifs des α_2 -agonistes ont une durée variant de 30 à 90 min selon la molécule employée, la voie d'administration et la dose utilisée. Ils sont recommandés lors de prise en charge d'animaux apeurés ou agressifs [32] et ont l'avantage d'avoir une courte durée d'action [14].

Les effets sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques sont liés à l'inhibition de libération de noradrénaline suite à l'activation de récepteurs supra-spinaux ou localisés dans le locus coeruleus et à la diminution de la réponse sympathique au stress [35, 55, 56]. Plusieurs études ont également montré une action préventive ou retardatrice des α_2 -agonistes sur la réponse au stress (notamment sur la libération de catécholamines et de cortisol) [35, 61].

Ces effets se traduisent cliniquement par une ventroflexion cervicale, des paupières fermées, un désintérêt pour l'environnement et une ataxie progressive aboutissant à une mise en décubitus sternal ou latéral. Cependant, certains états (stress important, peur, excitation, douleur...) peuvent générer une augmentation de la

libération de catécholamines endogènes, donc s'opposer à l'effet des α_2 -agonistes et rendre certains patients réfractaires aux effets sédatifs recherchés. Des stimuli intenses peuvent également réveiller un chat sédaté et le rendre agressif [35, 62].

b. Effets analgésiques

L'intensité et la durée des effets analgésiques sont dose-dépendants, cependant l'intensité de l'analgésie finit par atteindre un plateau à des doses élevées (plus de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) [63]. La durée de l'analgésie est par ailleurs courte par rapport à celle des effets sédatifs. Les α_2 -agonistes sont donc considérés comme des adjuvants analgésiques [32].

Ces effets analgésiques sont attribuables à l'activation de récepteurs localisés dans la corne dorsale de la moelle spinale, situés en position pré-synaptique sur les fibres nociceptives afférentes primaires et sur les neurones post-synaptiques. Les récepteurs localisés dans le locus coeruleus (tronc cérébral) participent également à la diminution de la nociception [35, 55].

c. Effets myorelaxants

La myorelaxation est due à l'inhibition de récepteurs α_2 interneurones situés au niveau de la moelle spinale. Des fasciculations musculaires peuvent cependant parfois être observées [62].

d. Effets cardio-vasculaires

Les effets cardiovasculaires des α_2 -agonistes sont dose-dépendants et apparaissent en deux phases [35] : une phase initiale lors de laquelle les effets périphériques prédominent (ceux-ci sont plus marqués lors d'administration IV et à forte dose) et une seconde phase d'origine centrale.

En phase initiale, l'activation des récepteurs localisés à l'endothélium vasculaire entraîne une vasoconstriction périphérique augmentant la résistance vasculaire. On observe alors [32, 55, 62] :

- une hypertension artérielle d'apparition précoce (en quelques minutes), transitoire, mais dont la durée peut augmenter suite à l'administration de fortes doses de médétomidine (plus de 20 µg/kg)
- une bradycardie consécutive à une stimulation vagale médiée par le baroréflexe, associée à la diminution des effets du système nerveux central sympathique.
- une diminution drastique du débit cardiaque (jusqu'à 50%), dont l'origine n'est pas complètement élucidée mais est probablement multifactorielle (consécutive à la bradycardie, une dépression du myocarde secondaire à l'administration des α2-agonistes, un dysfonctionnement secondaire à l'augmentation de la postcharge et une hypoxie myocardique consécutive à la vasoconstriction coronarienne [64]).

En seconde phase, la vasoconstriction périphérique cesse environ 15 à 30 min après l'administration chez le chat lors d'administration IM [55] et la bradycardie persiste par diminution du tonus sympathique au niveau central. L'ensemble conduit alors à une chute progressive de la pression artérielle, de 30 à 40% [53, 64].

On observe une chute de la fréquence cardiaque pouvant aller de 20% à 63%. Cependant, chez le chat les effets sur la pression artérielle sont variables et non systématiques [53, 55]. De même, avec la voie intramusculaire, l'hypertension initiale peut ne pas apparaître de façon franche, seule la diminution de la pression artérielle de la seconde phase est généralement constatée [65].

Moins couramment, des bradyarythmies (blocs atrioventriculaires de premier et second degrés), réflexes ou consécutives à une action centrale, peuvent également apparaître occasionnellement suite à l'utilisation de médétomidine. Ces blocs font suite aux effets cardiovasculaires précoces, notamment l'augmentation de la pression artérielle et l'augmentation réflexe du tonus vagal via le baroréflexe [32, 35].

e. Effets sur la fonction respiratoire

Les α2-agonistes peuvent entraîner une dépression respiratoire d'origine centrale se traduisant par une diminution de la fréquence respiratoire et du volume minute. Cette dépression reste généralement faible, notamment en comparaison avec

d'autres agents sédatifs et anesthésiques couramment utilisés, mais peut s'avérer significative à forte dose ou en cas d'association avec des agents anesthésiques produisant aussi une dépression respiratoire.

Il est parfois possible d'observer une augmentation de la PCO_2 , bien que celle-ci soit généralement limitée par la diminution concomitante de la production de CO_2 . Les effets sur la pression partielle artérielle en O_2 (PaO_2) restent peu évidents : bien que certaines études aient mis en évidence une tendance à la diminution, elle n'est généralement pas significativement modifiée et la saturation en O_2 (SpO_2) reste supérieure à 95% [35, 55, 62].

f. Effets métaboliques et hormonaux

La médétomidine inhibe la libération de catécholamines (induite lors de stress notamment) suite à la diminution du tonus sympathique. Cette inhibition n'est cependant pas dose-dépendante et est potentiellement secondaire à d'autres effets que l'action directe sur les récepteurs α_2 -adrénergiques

Elle inhibe également la sécrétion d'insuline, probablement par activation de récepteurs α_2 -adrénergiques localisés aux cellules β -pancréatiques, bien que d'autres facteurs soient suspectés de participer à cet effet. On observe alors une hyperglycémie dose-dépendante secondaire.

Elle permet de prévenir l'augmentation de la cortisolémie, couramment observée lors de phénomènes stressants (procédures chirurgicales notamment) ou lors de l'utilisation de certains anesthésiques. Enfin, elle inhibe la lipolyse et la diminution de la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés. Celle-ci est d'ailleurs un index de réponse métabolique au stress car elle reflète indirectement l'activation ou l'inhibition du système adrénosympathique [35, 61, 66].

g. Effets sur le tractus digestif

La médétomidine induit fréquemment des vomissements, ceux-ci étant observés chez plus de 50% des chats recevant de la médétomidine à forte dose (40 $\mu g/kg$ et plus, par voie IM). Ils apparaissent généralement 5 min après l'injection et sont consécutifs à une sensibilisation de l'aire postrema. L'administration de médétomidine peut donc favoriser l'apparition de pneumonies par fausse déglutition, notamment en

l'absence de mise à jeun au préalable. Du ptyalisme est également rapporté suite à l'utilisation d' α_2 -agonistes [32, 35, 50].

L'activation des α_2 -récepteurs localisés au niveau viscéral et l'inhibition de la libération d'acétylcholine génèrent de plus une diminution de la libération de gastrine dans le tractus digestif et une diminution de la motilité intestinale (côlon notamment), mais ces effets ont été surtout observés chez le chien [32, 35].

h. Autres effets secondaires

D'autres effets secondaires non désirés peuvent apparaître suite à l'administration de médétomidine, tels que :

- une mydriase et une diminution de la pression intra-oculaire chez le chat (par inhibition du tonus sympathique et diminution du flux hydrique) [62].
- parfois une augmentation des pressions intra-oculaires et intracrâniennes suite aux vomissements et au port de tête bas [35, 62].
- une hypothermie (diminution de la production de chaleur par réduction de l'activité musculaire et effet direct des α_2 -agonistes sur la thermorégulation au niveau central) [35, 48, 50].
- une augmentation de la production d'urine (en interférant avec l'action de la vasopressine et suite à une diurèse osmotique (glycosurie) consécutive à l'hyperglycémie) [32, 35].
- un réveil retardé (suite à l'atteinte des régulations de la glycémie et de la température corporelle), bien que la modulation de l'activité adrénocorticale par les α_2 -agonistes soit aussi associée à une meilleure qualité de réveil [50, 61].
- une agrégation plaquettaire (à forte concentration d' α_2 -agonistes) [58].
- une augmentation des contractions utérines chez la chienne, en raison de la stimulation de récepteurs locaux (pas de données à ce propos chez la chatte) [58].

6. Contre-indications

De par leurs effets non recherchés notamment hémodynamiques, les α_2 -agonistes sont souvent recommandés sur des animaux sains ou pouvant tolérer des modifications cardiovasculaires ($ASA \leq 2$). Ils sont contre-indiqués sur les animaux

présentant des cardiopathies, des maladies respiratoires ou des atteintes systémiques majeures (diabète, insuffisance hépatique ou rénale, hypovolémie, déshydratation, hypotension ou état de choc, hypertension artérielle). Ils sont également à utiliser avec précautions chez les nouveau-nés, les animaux pédiatriques, gériatriques, et les brachycéphales [32, 35, 50, 54].

7. Réversibilité

Les effets de la médétomidine, notamment sédatifs et cardiovasculaires, sont réversibles de façon fiable grâce à l'utilisation possible d'atipamézole, un α_2 -antagoniste hautement sélectif [32]. Son utilisation peut cependant produire des effets secondaires neurologiques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux notoires, notamment à trop forte dose [35, 55].

L'atipamézole peut être administré dans le but d'accélérer le réveil après une anesthésie [50]. La réversion des effets sédatifs de la médétomidine induit également une réversion des effets analgésiques qui n'est cependant pas problématique en cas d'association avec des opioïdes de palier adapté et pouvant assurer l'analgésie. Dans ce cas, il n'est d'ailleurs généralement pas nécessaire d'antagoniser les deux molécules pour contrer les effets sédatifs de l'association, la réversion des α_2 -agonistes est souvent suffisante [14].

D. Voies classiques de prémédication

Les voies classiques de la prémédication chez les carnivores domestiques sont la voie IV et la voie IM. Cette dernière est plus souvent réalisée chez le chat car plus simple à mettre en œuvre en l'absence de voie veineuse, notamment sur des patients peu coopératifs [11]. Bien réalisée, la voie IM permet d'obtenir une action systémique rapide du fait de la riche vascularisation musculaire, et peut être utilisée pour délivrer des doses de médicament relativement larges. Elle permet par ailleurs généralement d'obtenir un pic d'action plus rapide qu'avec la voie sous-cutanée (SC) et une durée d'effet plus importante que la voie IV [67, 68].

Cependant, la voie IM reste une voie traumatique à l'origine de stress et de douleur liée notamment à l'effraction cutanée due à l'aiguille, à la pression liée au volume injecté et à la composition chimique du médicament parfois irritante [10, 67].

Ce stress et cette douleur peuvent accélérer l'absorption par augmentation du tonus sympathique et du flux sanguin musculaire, et entraîner un pic d'action plus précoce avec une apparition parfois brutale des effets [14], ou bien rendre l'organisme plus réfractaire aux effets sédatifs [35].

Ainsi, bien que la voie IM reste la voie la plus couramment utilisée chez le chat lors de la prémédication, elle présente aussi des inconvénients pouvant affecter l'efficacité des agents administrés. Ce constat motive donc la recherche de voies d'administration plus « cat-friendly ».

III. La voie intranasale

A. Caractéristiques des cavités et de la muqueuse nasale

1. Anatomie générale des cavités nasales

La cavité nasale est divisée longitudinalement en deux fosses symétriques par le septum nasal, chaque fosse communiquant avec l'extérieur par le vestibule du nez et la narine. Les narines, situées sur la truffe, s'ouvrent d'abord sur le vestibule du nez qui est en continuité avec la cavité nasale. Celle-ci débute à partir du *limen nasi*, une ligne nette caractérisée par un changement rapide de structure mucosale. Le vestibule est également le lieu d'ouverture de l'ostium nasolacrymal, situé à proximité du *limen nasi* [69].

Les cavités nasales se terminent au niveau de l'os ethmoïde qui les sépare du crâne et de la choane, voie de communication avec le nasopharynx. Elles sont courtes chez le chat, bien qu'allongées rostro-caudalement, et sont supportées ventralement par le palais osseux puis le palais mou. Leur paroi médiane est formée par le septum nasal, vertical, plan et lisse. La paroi latérale est plus complexe et irrégulière, formée par les cornets nasaux, des structures saillantes osseuses et fibro-cartilagineuses délimitant trois méats longitudinaux (dorsal, moyen et ventral). On retrouve deux groupes de cornets nasaux : les cornets ethmoïdaux (caudaux) portés par les volutes de l'os ethmoïdal, et les cornets nasaux (rostraux), dont un dorsal et un ventral (**Figure 10**).

Le vestibule du nez et les narines sont revêtus d'une peau plus ou moins modifiée. Chaque cavité nasale est entièrement revêtue de muqueuse nasale, très innervée et vascularisée [69].

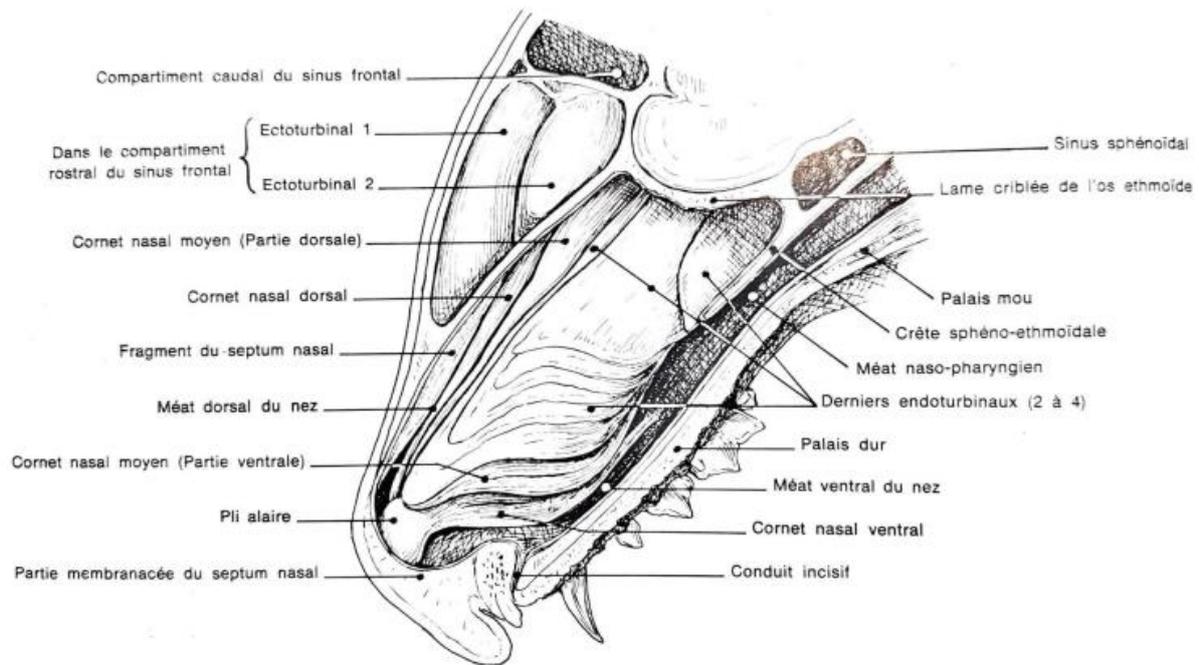


Figure 10 : Cavité nasale du chat [69]

2. La muqueuse nasale

La muqueuse nasale présente une structure très différente du vestibule du nez. Sa surface est lisse et toujours tapissée de mucus la protégeant de la dessiccation, des poussières ou encore des germes. Cette muqueuse se divise en deux régions, la région respiratoire et la région olfactive [69].

a. La muqueuse respiratoire

La muqueuse respiratoire se trouve dans l'ensemble de la cavité nasale, hormis au niveau du labyrinthe ethmoïdal (seule région à en être dépourvue). Elle est constituée d'un épithélium cilié pseudostratifié reposant sur une épaisse membrane basale, sous laquelle se trouve une couche profonde très vascularisée (lamina propria). Cet épithélium est constitué de plusieurs types d'épithélioctes :

- des épithélioctes ciliés columnaires en surface, dont les cils ont un rôle moteur d'évacuation du mucus, l'ensemble formant un mécanisme de protection.
- quelques épithélioctes microvillositaires, portant des microvillosités permettant d'augmenter la surface des cellules et donc le contact avec l'eau mais aussi les molécules médicamenteuses.

- des épithéliocytes basaux de forme arrondie, en profondeur.

La lamina propria est épaisse, constituée de tissu conjonctif lâche et d'un réseau vasculaire dense. On y trouve également les glandes nasales (glandes tubulo-acineuses sécrétant le mucus), ainsi que des cellules interstitielles (fibroblastes, macrophages) et inflammatoires (leucocytes migrants).

La structure de la muqueuse respiratoire du chat est proche de celle de l'homme (**Figure 11**), chez qui cette région est considérée comme le site majeur d'absorption de médicament de la cavité nasale vers la circulation sanguine systémique [69, 70].

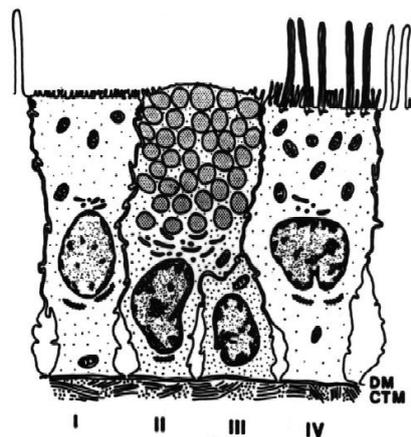


Figure 11 : Illustration schématique de la structure de l'épithélium nasal respiratoire humain [70]
 (I) Epithéliocyte microvillositaire. (II) Cellule caliciforme. (III) Epithéliocyte basal. (IV) : Epithéliocyte cilié.

b. La muqueuse olfactive

La muqueuse olfactive est localisée en région caudo-dorsale des cavités nasales, plus particulièrement au niveau du labyrinthe ethmoïdal et de la partie adjacente des sinus. Ce labyrinthe est formé par les cornets et méats ethmoïdaux et se termine sur la lame criblée de l'os ethmoïde. Sa structure complexe permet d'accroître la surface de muqueuse. Dans cette région, l'épithélium est bien plus épais, pigmenté, pseudostratifié, cylindrique et non cilié, composé (**Figure 12**) [69, 70] :

- d'épithéliocytes basaux en profondeur.
- d'épithéliocytes de soutien, dont la partie profonde vient au contact de la membrane basale et la partie superficielle possède des microvillosités. Celles-ci s'enchâssent dans les expansions ciliées des cellules neuro-sensorielles, formant ainsi une lame.

- d'épithéliocytes olfactifs (cellules neuro-sensorielles). Il s'agit de neurones bipolaires ne possédant qu'un prolongement dendritique superficiel traversant la couche de microvillosités et les épithéliocytes de soutien pour se terminer par un bulbe dendritique. Celui-ci porte des cils sensoriels baignant dans le liquide présent en surface. Ces neurones se prolongent en profondeur par un axone traversant les épithéliocytes basaux et la membrane basale. Il forme alors une fibre venant au contact des fibres adjacentes pour former un filet olfactif.

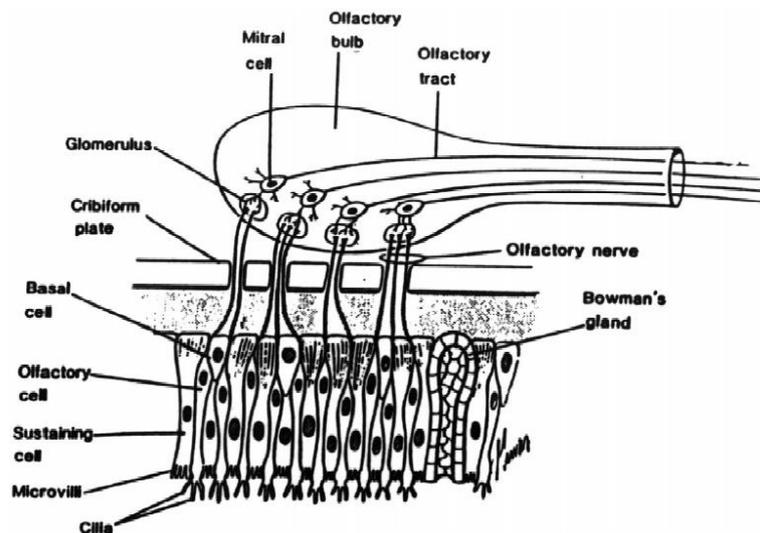


Figure 12 : Illustration schématique de la structure de la muqueuse nasale olfactive [70]

La lamina propria réunit la vascularisation, des glandes olfactives tubulaires (glandes de Bowman), de nombreuses fines fibres nerveuses majoritairement amyéliniques (axones des épithéliocytes olfactifs) se rejoignant en filets formant les nerfs olfactifs et des fibres nerveuses du système nerveux autonome et du nerf trijumeau [69, 70].

Contrairement à l'homme, chez le chien la muqueuse olfactive représente la majorité de la muqueuse nasale [8].

3. La vascularisation

La muqueuse nasale possède une vascularisation riche, en partie contrôlée par le système nerveux autonome. La vascularisation artérielle de la muqueuse respiratoire découle principalement de l'artère sphéno-palatine issue de l'artère

maxillaire, tandis que la muqueuse olfactive est irriguée par les artères ethmoïdales issues des artères ophtalmiques. L'artère palatine majeure émet également des rameaux participant à l'irrigation de la région rostrale ventrale des cavités nasales tandis que les artères labiales supérieure et nasale externe participent à l'irrigation des régions dorsales des cavités nasales.

La vascularisation veineuse forme divers plexus, dont le plexus caverneux situé dans la muqueuse respiratoire et jouant un rôle dans le réchauffement et l'humidification de l'air. Ils sont localisés dans la sous-muqueuse et les veines y sont de grande taille. Il existe de nombreuses anastomoses artério-veineuses permettant d'adapter le volume sanguin circulant dans les plexus. Le sang veineux est ensuite collecté dans des gros vaisseaux situés le long des artères. La veine majeure est la veine sphéno-palatine. Les petites veines de la région ethmoïdale sont cependant drainées à travers la lame criblée et rejoignent les sinus de la dure-mère.

Le réseau lymphatique est divisé en deux plans parallèles localisés dans la lamina propria et dans la sous-muqueuse. La circulation lymphatique du tiers rostral des cavités nasales est drainée par les nœuds lymphatiques mandibulaires et celle du tiers caudal par les rétropharyngiens médiaux, le tiers moyen étant drainé par l'ensemble de ces nœuds lymphatiques. Au niveau de la région olfactive, une partie de la circulation lymphatique traverse la lame criblée de l'ethmoïde pour rejoindre la cavité crânienne. Ainsi, il existe un contact direct entre le réseau lymphatique des cavités nasales et celui des méninges [36, 69]

4. L'innervation

La muqueuse nasale est richement innervée par les nerfs olfactifs, les branches du nerf trijumeau, et des filets végétatifs. Les nerfs olfactifs sont constitués des filets d'axones des épithéliocytes olfactifs. Ils ont uniquement un rôle sensoriel et traversent la lame criblée de l'ethmoïde jusqu'au bulbe olfactif localisé dans l'encéphale.

Les rameaux des nerfs ophtalmiques et maxillaires (branches du nerf trijumeau) apportent des fibres sensibles jouant un rôle dans la défense des voies respiratoires. Les nerfs ethmoïdaux sont issus de rameaux du nerf ophtalmique, tandis que le reste de la muqueuse reçoit les rameaux des nerfs maxillaires. Elle reçoit notamment une innervation des nerfs sphéno-palatin, infra-orbitaire et alvéolaires supérieurs.

Les filets végétatifs ont un rôle vasomoteur, excito-sécrétoire et trophique sur la muqueuse nasale. La stimulation des récepteurs α -adrénergiques entraîne une vasoconstriction tandis que celle des fibres parasympathiques est à l'origine d'une vasodilatation, ainsi que de la sécrétion glandulaire [69, 70].

B. Les barrières au transport des molécules des cavités nasales au SNC

1. Les barrières localisées dans la cavité nasale

Il existe plusieurs mécanismes locaux créant une barrière à l'absorption de molécules par voie intranasale.

Le mucus est un obstacle physiologique capturant les particules. Il est éliminé par déplacement caudal vers la gorge grâce à l'épithélium cilié et est dégluti. La clairance mucociliaire étant rapide, le temps de présence des particules dans les cavités nasales est alors réduit [8, 36]. Ceci est d'autant plus problématique pour les molécules peu lipophiles, de haut poids moléculaire et ionisées, qui traversent plus difficilement la couche de mucus [4]. De par ce déplacement crânio-caudal, il est par ailleurs préférable de déposer la molécule administrée plutôt crânialement [8].

De plus, l'activité enzymatique de la muqueuse nasale peut entraîner une dégradation de certaines molécules dans la muqueuse ou dans le mucus, et dont les métabolites peuvent être éliminés plus facilement. Il existe également des phénomènes d'efflux transcellulaires participant à l'excrétion des xénobiotiques. Ces deux phénomènes créent un effet de premier passage nasal entraînant une diminution de la biodisponibilité [8, 36].

Enfin, certaines affections peuvent perturber l'absorption, notamment les états inflammatoires et infectieux (phénomène d'obstruction nasale), les atteintes de l'appareil mucociliaire, les perturbations de l'homéostasie vasculaire locale (vasoconstriction, vasodilatation)... [36].

2. Les barrières localisées dans l'encéphale

Il existe deux principales barrières au niveau de l'encéphale : la barrière hémato-méningée (BHM) et la barrière entre le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCS).

La BHM est une barrière physique constituée de deux membranes plasmiques en séries : la membrane luminale et la membrane anti-luminale de l'épithélium des capillaires de l'encéphale, séparées par un cytosol endothélial. Les cellules endothéliales sont liées par des jonctions serrées fermant les pores inter-endothéliaux. La BHM permet de maintenir l'homéostasie cérébrale en créant une résistance à la libre diffusion des molécules du sang vers l'encéphale et l'atteinte du SNC par des molécules provenant de la circulation sanguine systémique. Chez l'homme, les molécules liposolubles de poids moléculaire inférieur à 600 Da sont les plus à même de diffuser au travers de cette barrière [70].

La seconde barrière se trouve entre le sang et le LCS. Celui-ci est contenu dans l'espace sous-arachnoïdien et sécrété par les plexi choroïdiens au niveau desquels l'épithélium est très perfusé. A ce niveau, les cellules sont également reliées par des jonctions serrées. Cette barrière physique est associée à une barrière fonctionnelle liée à la lente diffusion (inversement proportionnelle au poids moléculaire) des médicaments du LCS vers l'encéphale. Elle est renforcée par le débit de formation et d'élimination du LCS, à l'origine de différences de concentration significatives avec l'encéphale [70].

C. Modalités de transport des molécules des cavités nasales vers le SNC

1. Caractéristiques des molécules absorbées par la muqueuse nasale

Les caractéristiques physico-chimiques des principes actifs conditionnant leur absorption au niveau de la voie intranasale ainsi que la voie de transport empruntée (*cf. III.C.3.*) sont [8, 36, 70]:

- le poids moléculaire (facteur limitant). Chez l'homme, l'absorption des molécules de moins de 300 Da est rapide et peu influencée par les autres caractéristiques physico-chimiques. Au contraire, les molécules de plus de 1 kDa sont très lentement absorbées. Entre ces deux valeurs (où l'on retrouve la majorité des principes actifs), la lipophilie devient un critère déterminant.
- la lipophilie : les molécules lipophiles diffusent mieux à travers l'épithélium nasal que les molécules hydrophiles, avec une pharmacocinétique pouvant être proche de celle de la voie IV. Les molécules hydrophiles diffusent plus

lentement et sont très solubles dans le mucus et donc plus soumises à la clairance muco-ciliaire.

- Le degré d'ionisation : celui-ci a un impact plus faible sur l'absorption mais intervient tout de même car seule la fraction non ionisée est diffusible et donc plus facilement absorbable. Le transport d'un médicament suit donc aussi une loi de partition directement liée au pH local et au pKa de la molécule employée.

Les molécules les plus à même d'être absorbées sont donc les molécules lipophiles, de faible poids moléculaire et de charge nulle au pH physiologique.

2. Formulation et administration du médicament

La formulation et le mode d'administration peuvent influencer l'absorption des molécules au travers de la muqueuse nasale [4, 36] :

- Le diamètre des particules : lors d'utilisation de spray nasal, les particules émises doivent avoir un diamètre d'au moins 10 μm pour s'assurer du contact entre les particules et la muqueuse, et éviter le risque d'aspiration des particules dans le flux inspiratoire. Un trop grand diamètre favorise au contraire le drainage antérieur ou postérieur [2, 71].
- La viscosité : plus celle-ci augmente, plus la zone de dépôt de la solution est faible, diminuant ainsi les possibilités d'absorption.
- Le pH : pour les acides faibles et bases faibles de petite taille, le degré d'ionisation peut être en partie contrôlé par l'utilisation d'une solution de support de pH adapté, en utilisant un tampon basique par exemple.
- La galénique : solution (goutte ou spray) ou gel. Ces derniers permettent de limiter le drainage.
- Le site d'administration : une administration d'une solution répartie dans les deux narines permet d'obtenir une meilleure biodisponibilité que si celle-ci est réalisée dans une seule narine [4].
- Le volume total administré : les risques d'élimination d'une partie du principe actif augmentent lorsque le volume est important [4].

Les deux principales méthodes d'administration d'une solution par voie intranasale sont l'administration en gouttes ou en spray [71]. L'administration en

gouttes est la plus simple, elle ne nécessite qu'une seringue classique mais la solution est alors plus facilement drainée et éliminée [4].

L'administration en spray se fait à l'aide d'un dispositif nasal d'atomisation MAD (**Figure 13**). Celle-ci est préférable car elle permet de transformer une solution en un nuage de microgouttelettes dont le diamètre varie de 10 à 100 μm . Cela permet d'augmenter la surface de dépôt, de favoriser l'absorption du principe actif, et de limiter l'élimination des molécules par éternuement, déglutition ou jetage. Cependant, l'utilisation d'un tel dispositif ajoute un surcoût à la procédure et nécessite l'utilisation d'une quantité plus élevée de principe actif afin de combler l'espace mort qu'il contient [1, 71].

Les sprays ont tendance à déposer le médicament plutôt crânialement, tandis que les gouttes permettent d'atteindre un plus grand espace en se déposant plus loin dans la cavité nasale [8].



Figure 13 : Dispositif d'atomisation en intranasal MAD [72]

3. Différentes voies de transport

Selon leurs caractéristiques physico-chimiques, les molécules absorbées par la muqueuse nasale peuvent emprunter différents modes de transport (**Figure 14**) [8, 70, 36] :

- un transport systémique : cela concerne les molécules les plus lipophiles. Celles-ci peuvent passer la muqueuse nasale par voie transcellulaire ou paracellulaire et rejoindre la circulation systémique (sanguine ou lymphatique), elles sont éliminées selon les mécanismes classiques. Elles peuvent cependant traverser les barrières hémato-méningée et sang-LCS mais elles peuvent être éliminées du LCS vers le sang. Une connexion directe entre le système lymphatique nasal et sous-arachnoïdien est cependant suspectée [4].

- un transport direct de la muqueuse olfactive vers le SNC : celui-ci a un grand intérêt car il permet d'atteindre directement la région du bulbe olfactif de l'encéphale ou bien le LCS, sans passage systémique. Ce transport peut se faire selon différentes voies (transcellulaire ou paracellulaire, puis axonale ou périneurale). Selon ses caractéristiques (lipophilie et poids moléculaire notamment), une molécule peut alors emprunter une ou plusieurs de ces voies.

Contrairement à l'homme, la muqueuse olfactive occupe une surface assez importante chez la plupart des animaux. L'absorption de médicaments par voie intranasale a été étudiée initialement sur des modèles animaux. L'absorption des médicaments de faible poids moléculaire est rapide et dans un certain nombre de cas, très similaire à une injection IV, avec un ratio de concentration LCS/plasma équivalent voire parfois supérieure à la voie IV. Plusieurs études ont alors mis en évidence un transport direct de la cavité nasale vers le LCS [70].

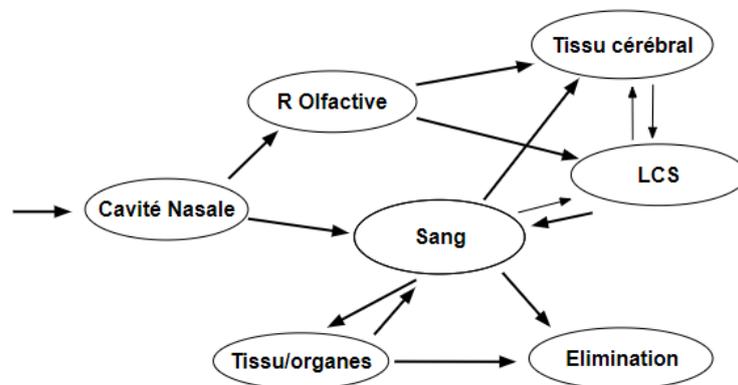


Figure 14 : Voies de transport possibles entre la cavité nasale et l'encéphale et le LCS [8]

LCS : Liquide cérébro-spinal, R Olfactive : Région olfactive

a. La voie transcellulaire

La voie transcellulaire consiste en une diffusion passive des molécules à travers la muqueuse nasale, gouvernée par les gradients de concentration. Un transport par endocytose grâce à l'interaction avec des récepteurs spécifiques, par pinocytose ou par transport actif par des transporteurs spécifiques peut également avoir lieu. Cette voie se déroule principalement au niveau des épithéliocytes de soutien. Les molécules lipophiles et les molécules hydrophiles de plus de 1 kDa tendent à emprunter cette

voie [8, 70]. On observe d'ailleurs in vitro une relation positive forte entre la lipophilie et le taux de transport transépithélial [36].

Ce passage transcellulaire peut alors être suivi d'un transport axonal s'il a lieu au niveau des épithéliocytes olfactifs ou des rameaux nerveux trigéminals. S'il a lieu sur d'autres cellules, il permet alors un transport jusqu'à la lamina propria [4].

b. La voie paracellulaire

Les épithéliocytes de soutien de la muqueuse respiratoire sont reliés en surface apicale par des jonctions serrées à l'origine d'une perméabilité cellulaire sélective. Le passage se réalise entre ces jonctions serrées ou bien dans les espaces entre les épithéliocytes de soutien et les épithéliocytes olfactifs créés par renouvellement cellulaire. On observe ensuite des connexions anatomiques entre la sous-muqueuse et les espaces péri-nerveux jouant le rôle d'extensions sous-arachnoïdiennes.

Cette voie explique probablement la majorité du transport rapide des molécules de petit poids moléculaire de la cavité nasale vers le LCS [70]. Elle est privilégiée par les molécules hydrophiles. Le poids moléculaire constitue un facteur limitant au passage des molécules par cette voie, du fait de l'étroitesse des jonctions serrées. Elle est cependant plus lente que la voie précédente et permet d'atteindre la lamina propria [8, 36].

c. Les voies axonale et périneurale

Le transport direct de la cavité nasale au SNC peut se faire selon deux voies : axonale ou périneurale. Lors de transport axonal, la molécule subit une endocytose ou une pinocytose au niveau des épithéliocytes olfactifs ou rameaux nerveux trigéminals et rejoint le bulbe olfactif ou le pons par transport intracellulaire (**Figure 15**). Cependant cette voie lente ne permet pas d'expliquer la rapidité de la voie intranasale objectivée avec de nombreuses molécules de petit poids moléculaire [8, 70].

Le transport peut aussi se faire par diffusion passive dans l'espace périneural. En effet, suite au passage paracellulaire ou transcellulaire, les molécules atteignent la lamina propria où une partie d'entre elles est prise en charge par la circulation sanguine et lymphatique. L'autre partie peut être transportée directement au SNC par passage périneural (**Figure 16**). Il existe une couche continue de cellules gliales

engainantes le long des axones des nerfs olfactifs et s'étendant jusqu'aux bulbes olfactifs. Cette couche est entourée de fibroblastes neuronaux, qui sont en continuité avec les méninges. Or, du fait du renouvellement régulier des fibres nerveuses, il existe en permanence un espace périneural communiquant directement avec le LCS. Les molécules peuvent ainsi diffuser passivement de la lamina propria au LCS. Il semblerait d'ailleurs que cette voie soit plus rapide que la précédente, et qu'elle soit même la voie principale de transport direct des molécules vers le SNC [9, 73, 74].

Le transport de la muqueuse nasale vers le SNC semble donc être principalement lié au transport paracellulaire puis périneural des molécules. Le transport transcellulaire puis axonal, plus lent, y participe mais probablement dans une moindre mesure [70, 73]. Une fois le SNC atteint, le transport des molécules au sein du SNC peut se faire par voie intracellulaire (suite au passage axonal) ou par voie extracellulaire (suite au passage périneural) via le LCS [4].

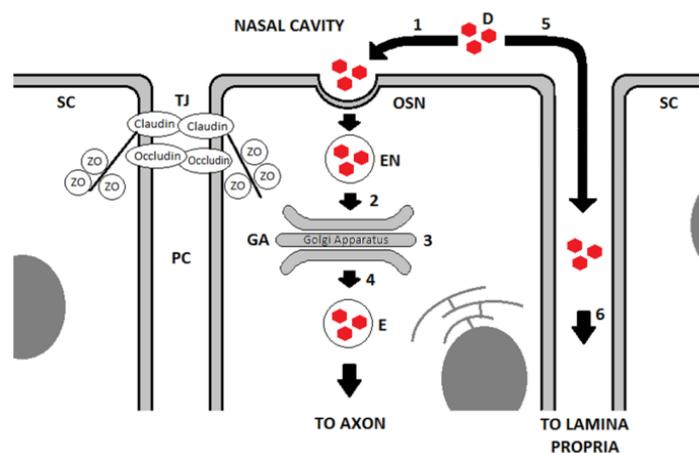


Figure 15 : Illustration du transport axonal et paracellulaire [73]

Transport axonal : pinocytose / endocytose (1), migration puis fusion avec l'appareil de Golgi (2-3) puis migration de l'endosome dans l'axone (4)

Transport paracellulaire : diffusion de la molécule dans les espaces intercellulaire (absence de jonctions serrées) (5 et 6)

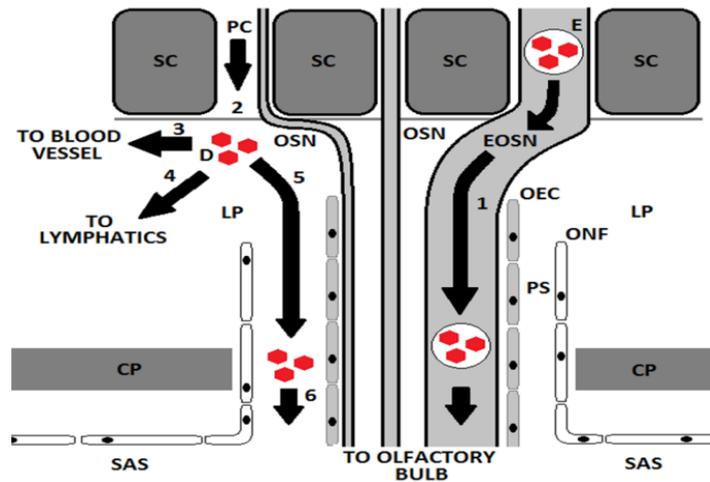


Figure 16 : Illustration du transport périneural [73].

A droite : transport axonal ; A gauche : transport paracellulaire

Légende : (OSN) épithéliocyte olfactif de taille normale ; (EOSN) épithéliocyte olfactif de taille agrandie ; (SC) épithéliocyte de soutien ; (D) molécule ; (E) endosome ; (LP) lamina propria ; (PC) espace intercellulaire ; (OEC) cellules gliales engainantes ; (ONF) fibroblastes neuronaux ; (PS) espace périneural ; (CP) lame criblée de l'os ethmoïde ; (SAS) espace sous-arachnoïdien

D. Emergence de la voie intranasale, avantages et inconvénients

La mise en évidence du rôle de porte d'entrée de la muqueuse nasale concernant certains virus chez l'homme, notamment via la région olfactive, a mené à étudier la voie nasale comme une potentielle voie d'administration de médicaments. Suite à l'étude de divers traceurs et médicaments, un transport direct de l'épithélium olfactif vers le SNC a été constaté [70]. Depuis, la voie intranasale est de plus en plus utilisée, notamment pour son aspect atraumatique et non invasif, ainsi que sa réponse clinique rapide. De ce fait, elle est intéressante en pédiatrie ou encore pour la prise en charge de certaines affections (douleurs aiguës, migraines, convulsions...) de par sa facilité d'utilisation [7, 10, 71]. Elle est également de plus en plus utilisée chez l'animal, pour diverses molécules anesthésiques (kétamine et dexmédétomidine chez le lapin, fentanyl chez le singe, midazolam et diazépam chez le chien, kétamine et midazolam chez le chat) [3, 4, 71].

La voie intranasale possède donc plusieurs avantages :

- Bonne biodisponibilité avec absorption élevée des molécules de faible poids moléculaire grâce aux caractéristiques de la muqueuse nasale permettant

d'éviter le premier passage hépatique, de passer la BHM, et de diminuer les doses [9, 36].

- Réduction des de l'exposition systémique et des effets secondaires d'origine systémique [2].
- Rapidité d'action [3].
- Méthode non invasive et simple à réaliser [71]. L'absence d'invasivité est d'autant plus intéressante chez le chat, fortement sujet au stress et pouvant répondre par de l'agressivité, car elle limite les risques pour le manipulateur et l'animal [75, 76, 77]. Cela est également intéressant dans le cadre de l'administration de sédatifs afin d'éviter les états réfractaires [14].

Cette voie présente cependant quelques inconvénients [9, 78] :

- Absorption limitée pour les molécules de haut poids moléculaire, par le drainage mucociliaire et l'activité enzymatique de la muqueuse nasale
- Utilisation limitée lors de pathologies nasales, l'absorption pouvant alors être variable
- Tolérance de la muqueuse nasale
- Possible perte de principe actif par mauvaise technique d'administration

La voie intranasale semble donc être une alternative intéressante à l'administration parentérale car elle est non invasive et permet de produire rapidement les effets recherchés en limitant l'apparition des effets secondaires d'origine systémique.

IV. Données actuelles sur l'utilisation de la médétomidine et la méthadone par voie intranasale

A. La médétomidine par voie intranasale

La médétomidine est un bon candidat à l'utilisation de la voie intranasale de par son faible poids moléculaire et sa grande lipophilie [1].

1. La médétomidine chez le chien

En 2019, Jafarbeglou et Marjani ont comparé les effets sédatifs d'une administration intranasale en gouttes (groupe ING, utilisation d'une seringue de 1 mL démontée), par atomisation (groupe INa, utilisation d'un dispositif d'atomisation nasale MAD) et d'une administration intramusculaire (groupe IM) de 40 µg/kg de médétomidine chez 18 chiens croisés, mâles et femelles, entiers. Seuls des chiens ASA I à II ne présentant pas de signes d'atteinte des voies aériennes supérieures ont été inclus. [1]

Un investigateur a alors évalué la facilité d'administration (score de résistance) et les effets secondaires à l'administration, tandis qu'un second évaluait (avant administration, puis 15min, 45min, 75min et 2h après) le score de sédation (score multiparamétrique), la durée de mise en place de la sédation (délai d'apparition des effets, définie comme la mise spontanée en décubitus latéral) et des paramètres cliniques cardio-respiratoires (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire). Leurs résultats sont synthétisés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Jafarbeglou et al. suite à une administration intramusculaire (IM), intranasale par atomisation (INa) ou en gouttes (INg) de 40 µg/kg de médétomidine (6 chiens / groupe) [1]

		IM (6 chiens)	INg (6 chiens)	INa (6 chiens)
Effets sédatifs	Mise en place	6,3 ± 2,0 min	20,7 ± 5,4 min (a)	7,2 ± 2,5 min
	Pic de sédation	15 min	75 min	45 min
	Scores de sédation (S.S)	- S.S > valeur de base dès 15-20 min pour tous les groupes * - Pas de différence significative entre IM et INa durant toute l'étude - INg < INa et IM à T15 et INg < INa à T45		
Effets cardio-respiratoires	Fréquence cardiaque (FC)	- FC < valeur de base pour tous les groupes * - FC IM > FC INa > FC INg (non significatif) - 45 à 120 min après administration : FC IM > INg *		
	Fréquence respiratoire (FR)	- FR < valeur de base dans tous les groupes * - Pas de différence significative entre les groupes		
Effets secondaires à l'administration		Douleur ++ (4/6) Légère réaction (1/6)	Déglutition (5/6) Léchage nasale (2/6)	Léchage nasal (5/6)
Facilité d'administration		Pas de différence significative		

* différence significative ($p < 0,05$)

(a) : différence significative par rapport aux groupes IM et INa ($p < 0,05$)

Aucun chien n'a montré d'absence de sédation suite à l'administration de médétomidine, ni d'effet secondaire indésirable durant les 4 heures suivant l'administration. L'étude a ainsi montré que l'apparition des effets sédatifs était équivalente pour les groupes INa et IM, et plus lente pour le groupe INg. Concernant les effets cardiorespiratoires, une bradycardie et une bradypnée apparaissent dans tous les groupes, plus marquées pour les voies intranasales. Cependant, les différences ne sont pas significativement interprétables.

Les auteurs ont supposé que la voie intranasale en gouttes était associée à un défaut d'absorption au niveau de la muqueuse nasale, du fait des déglutitions observées, entraînant possiblement une absorption en partie transmucoale orale. Ils recommandent donc la voie intranasale par atomisation, d'autant plus qu'elle est associée à une bonne innocuité et facilité de réalisation [1].

2. La dexmédétomidine chez le chien

Deux autres études ont par ailleurs été réalisées chez le chien afin d'évaluer les effets sédatifs, cardiovasculaires, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration de 20 µg/kg de dexmédétomidine par voie IM et par voie IN (avec dispositif d'atomisation nasale MAD).

L'étude de Micieli *et al.* (2017) a comparé deux groupes indépendants en relevant toutes les 5 min pendant 45 min après administration les scores de sédation, le délai de mise en place des effets sédatifs et différents paramètres cardio-respiratoires (fréquences cardiaque (FC) et respiratoire (FR), pression artérielle (PA), saturation en O₂ (SpO₂)) [2].

L'étude de Santangelo *et al.* (2019) a été réalisée en cross-over sur 6 chiens Beagle : chaque chien a reçu 20 µg/kg de dexmédétomidine en IM et en IN à une semaine d'intervalle [3]. Ont été suivis régulièrement (avant administration puis toutes les 5 min pendant 30 min, puis 45min, 60min, 90 min et 2h après administration) :

- les effets sédatifs : scores de sédation, le délai de mise en place des effets (entre administration et positionnement spontané en décubitus latéral), la durée de fin de sédation (entre administration et retour en décubitus sternal spontané), la durée de réveil (entre la mise en place des effets et le retour en position debout).
- les paramètres cardiovasculaires (PA, FC) et respiratoires (FR, SpO₂).
- la concentration plasmatique en dexmédétomidine.
- les échocardiographies avant administration et entre 20 et 40 min post-administration.

Les résultats obtenus sont synthétisés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Micieli et al. et Santangelo et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale par atomisation (IN) de 20 µg/kg de dexmédétomidine chez le chien [2, 3]

		Micieli et al. [2]		Santangelo et al. [3]	
		IM (10 chiens)	IN (10 chiens)	IM (6 chiens)	IN (6 chiens)
Effets sédatifs	Mise en place	6.3 ± 3.3 min	9.4 ± 4.6 min	23 ± 12 min	21 ± 5 min
	Pic de sédation	28,0 ± 4.8 min *	23,5 ± 4,7 min *		
	Fin de sédation			68 ± 15 min *	89 ± 9 min *
	Durée de réveil			109 ± 14 min	97 ± 18 min
	Scores de sédation	IN > IM * de 10 à 45 min		- Augmentation de T5 à T90 en IM vs de T10 à T60 min en IN - IN < IM à T15 seulement *	
Effets cardio-respiratoires	Fréquence cardiaque	IM < IN durant les 45 min post-administration *		IM < IN entre T5 et T20 min *	
	Diminution FC au pic de sédation	58 % *	18 % *		
	Pression artérielle moyenne	Non significatif	Augmentation à T15 min, diminution à T30 min	Non significatif	
	Fréquence respiratoire	Bradypnée dans tous les groupes Non significatif entre les groupes		Non significatif	
	SpO ₂	Non significatif		Non significatif	
Effets non désirés	Aucun sur 8h post-administration		/	Déglutition (2/6)	
[Dexmédétomidine] _p lasmatique			N < IM * et Cmax IN < Cmax IM * Absorption plus lente pour l'IN (retard d'environ 10 min sur l'IM)		
Echocardiographie			Débit cardiaque < valeur de base	Non significatif	

* différences significatives (p<0,05) entre les deux groupes IM et IN

Ces deux études ont montré que la voie intranasale permettait d'obtenir une sédation efficace malgré des concentrations plasmatiques en dexmédétomidine moindres par rapport à la voie intramusculaire. Les effets sédatifs sont similaires à la voie intramusculaire [3], voire plus profonds, tout en conservant un délai d'action similaire [2]. La voie IN permet également de limiter les effets cardiovasculaires. Elle est cependant associée à une persistance plus longue des effets sédatifs.

Ces résultats ont conduit les auteurs à supposer que la voie IN permet d'obtenir une concentration en principe actif dans l'encéphale plus importante par rapport à l'IM, grâce à un passage direct d'une partie du principe actif dans le SNC, limitant de ce fait les effets périphériques [2, 3].

3. La médétomidine chez le chat

Une première étude prospective réalisée à l'ENVT en 2020 visait à comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques de l'administration de 40 µg/kg de médétomidine par voie intramusculaire (IM) ou par voie intranasale en gouttes (INg), chez des chats anesthésiés pour castration chirurgicale. Les modalités du protocole anesthésique réalisé sont présentées dans le **Tableau 3** [4].

Tableau 3 : Protocole anesthésique des groupes IM et INg dans l'étude de Giry et al. (2020) [4]

	Groupe IM	Groupe IN _g
Prémédication	Médétomidine (40 µg/kg IM)	Médétomidine (40 µg/kg IN _g)
	<i>Pose d'une voie intraveineuse (veine céphalique droite ou gauche)</i>	
Induction	Buprénorphine (20 µg/kg IV)	
	Kétamine (5 mg/kg IV)	
Maintenance	Intubation endotrachéale (<i>sonde de diamètre adapté, sans gonflement du ballonnet de la sonde endotrachéale</i>) (isoflurane si besoin)	
Débit d'oxygène avec un circuit non réinhalatoire de Bain	200 mL/kg/min	
Fluidothérapie	NaCl 0,9% (3 mL/kg/h en bolus toutes les 5 min) jusqu'à extubation	
Analgésie post-opératoire	Meloxicam (0,1 mg/kg IV)	

Les chats ont été suivis avant et après prémédication, toutes les 5 min jusqu'à extubation puis 1h et 2h après celle-ci. Ont alors été évalués : la faisabilité de chaque voie, l'apparition de douleur lors de l'administration IM, l'apparition d'effets non recherchés immédiats et retardés, les effets sédatifs (score de sédation simple (SDS) et score de sédation de Young (SY), durée de mise en place des effets, durée de sédation et nécessité d'antagonisation), la nécessité d'un relais anesthésique, et divers paramètres cardio-respiratoires (FC, pouls fémoraux et métatarsiens, temps de remplissage capillaire (TRC), couleur des muqueuses, PA, FR, SpO₂). Enfin, la

douleur post-opératoire a été évaluée après extubation. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Giry et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale en gouttes (INg) de 40 µg/kg de médétomidine chez le chat [4]

		IM (10 chats)	INg (16 chats)
Administration	Facilité d'administration	IN > IM *	
	Douleur à l'injection	70 %	
	Effets secondaires immédiats	Vomissements : 30 % Ptyalisme : 10 %	Vomissements : 43,75 % Ptyalisme : 6,25 % Déglutition : 56,25 % Éternuements : 37,50 %
Effets sédatifs et potentialisateurs	Mise en place de la sédation	10 min [10-15] *	15 min [10-20] *
	Pic de sédation	10 min	20 min
	Scores de sédation (SY)	IM > IN de T10 à T20 puis 1h après extubation * Intensités maximales similaires	
	Durée de sédation	90,6 ± 33,26 min *	73,06 ± 11,47 min *
	Antagonisation	70 % *	18,75 % *
	Relais anesthésie volatile	Non significatif	
Effets cardio-respiratoires	Diminution de la fréquence cardiaque (FC)	IM > IN * (sauf 20min après prémédication et 2h après extubation)	
	Pic de diminution de la FC	48 ± 11 % (à 10 min)	31 ± 7 % (à 20 min)
	Pression artérielle	Non significatif durant la prémédication	
	Couleur des muqueuses, TRC et pouls, SpO ₂	Non significatif	
	Fréquence respiratoire (FR)	Diminution dans les deux groupes, différences non significatives	
	Pic de diminution de la FR	Pic de diminution : IN en 25 min / IM en 15 min	
Douleur post-opératoire		Aucune	
Effets secondaires sur 48h		Aucun	

* différences significatives ($p < 0,05$) entre les deux groupes

Ainsi, l'administration intranasale de médétomidine est facile à mettre en place, bien tolérée chez le chat et permet d'obtenir une sédation efficace, avec des intensités maximales similaires. Les résultats des effets sédatifs diffèrent des études précédentes : la sédation obtenue avec la voie IN est en effet d'apparition plus lente

et de durée plus courte que pour la voie IM. De la déglutition ayant été constatée chez une majorité des chats recevant la voie intranasale, ceci pourrait conduire à une baisse de la biodisponibilité du fait d'une absorption probablement faible de la médétomidine par voie orale. Ce phénomène a pu d'ailleurs être exacerbé par l'administration de volumes conséquents, les cavités nasales de chat étant de petite taille [4].

Cette étude a également mis en évidence que les effets cardiovasculaires (bradycardie notamment) étaient moins marqués avec la voie IN. Cela soutient donc l'hypothèse de l'absorption de la médétomidine au niveau de la muqueuse nasale, bien qu'une absorption buccale transmucoale partielle puisse également participer à cet effet et diminuer la biodisponibilité.

4. La dexmédétomidine chez le chat

Une seconde étude prospective réalisée à l'ENVT en 2022 a été conduite afin de comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques de l'administration de 20 µg/kg de dexmédétomidine par voie intramusculaire (IM), par voie intranasale en gouttes (INg) ou par voie intranasale avec utilisation d'un dispositif d'atomisation MAD (INa), chez des chats sains anesthésiés pour castration chirurgicale. La suite de la prise en charge était alors similaire à l'étude réalisée avec la médétomidine (**Tableau 5**). Les chats ont été suivis toutes les 5 min de l'administration jusqu'à 20 min après administration (scores de sédation, paramètres cardio-respiratoires), puis toutes les 5 min durant la chirurgie (paramètres cardiovasculaires et respiratoires) et enfin toutes les 10 min pendant une heure à partir de l'extubation (score de douleur, scores de sédation, paramètres cardio-respiratoires).

Tableau 5 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Morel et al. suite à une administration intramusculaire (IM), intranasale par atomisation (INa) ou en gouttes (ING) de 20 µg/kg de dexmédétomidine chez le chat [5]

		IM (9 chats)	INa (9 chats)	ING (8 chats)
Administration	Facilité d'administration		Non significatif	
	Douleur à l'injection	44%	0 %	0 %
	Effets non recherchés immédiats (nombre de chats concernés)	Vomissements (3)	Vomissements (6), Mâchonnements (2), Déglutition (2), Léchage babines (5), éternuements (4)	Vomissements (8), Mâchonnements (3), Déglutition (3), Léchage babines (6), éternuements (3)
Effets sédatifs et potentialisateurs	Scores de sédation	IM > INa de T5 à T20 et pendant 1h post-extubation IM > ING de T5 à T20 et 10, 20 et 40 min post-extubation INa > ING à T10 Intensités maximales similaires		
	Mise en place	5 min (5- 10) *	10 min (10-15) *	15 min (10-15) *
	Pic de sédation	T10 min	T15 min	T20 min
	Durée de sédation	IM > INa * et IM > ING *		
	Antagonisation	44%	0%	0%
	Relais anesthésie volatile	88%	88%	100%
	Co-induction propofol	11%	33%	25%
Effets cardio-respiratoires	Diminution de la fréquence cardiaque (FC)	Bradycardie dans tous les groupes		
	Pic de diminution de la FC	T10 min	T15 min	T15 min
	Diminution relative de la FC	IM > INa * durant la prémédication, IM > ING de T5 à T10 min		
	Pression artérielle	Augmentation relative des PAS, PAM et PAD par rapport à la valeur de base, moins marquée et transitoire en INa		
	Couleur des muqueuses, TRC, pouls, SpO₂	Non significatif		
	Fréquence respiratoire	Diminution relative non significative entre les groupes		
Douleur post-opératoire	Non significatif			
Effets non recherchés retardés	Aucun			

* différences significatives ($p < 0,05$)

Ainsi, les voies intranasales (en gouttes ou par atomisation) montrent une bonne faisabilité et permettent d'obtenir une sédation de profondeur équivalente à la voie IM (intensités maximales similaires). En revanche, comme dans l'étude précédente, la sédation est plus longue à se mettre en place avec les voies intranasales, d'autant

plus pour la voie intranasale en gouttes. De plus, la sédation perdure plus longtemps avec la voie intramusculaire et est associée à un plus haut taux d'antagonisation. On note par ailleurs une réduction des effets cardiovasculaires de la dexmédétomidine avec les administrations intranasales par rapport à la voie intramusculaire.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse du passage direct d'une partie du principe actif de la muqueuse nasale vers le SNC, plus ou moins associé à une perte par drainage antérieur et postérieur, cette perte semblant plus limitée avec la voie INa.

B. La méthadone par voie intranasale

Du fait de son faible poids moléculaire et de sa grande lipophilie proche de celle du fentanyl, la méthadone possède aussi des caractéristiques compatibles avec la voie intranasale [78]. Il existe cependant peu d'études ayant porté sur l'utilisation de la méthadone par voie intranasale.

1. La méthadone chez l'homme

Une étude conduite par Dale *et al.* en 2002 sur 8 individus, visant à comparer plusieurs voies d'administration de méthadone, avait montré que la méthadone était absorbée rapidement par voie intranasale. Elle permettait d'obtenir un pic de concentration sanguine au bout de 7 min, mais avec une efficacité maximale (évaluée avec la mesure du diamètre pupillaire adapté à l'obscurité) apparaissant au bout de 30 min (contre respectivement 15 min et 2h entre intraveineux et per os). Sa biodisponibilité était évaluée à 85 %, identique à celle de la voie orale, et proche de celle du fentanyl (89%) couramment utilisé par voie intranasale chez l'homme. Cependant, cette voie était associée à une sensation de brûlure et d'irritation de la muqueuse nasale, supposant que la formulation utilisée était inadéquate à l'utilisation de cette voie [6, 36].

2. La méthadone chez le chien

Chez le chien, une étude comparative a été réalisée en 2018 afin de comparer les effets sédatifs et cliniques de l'administration conjointe de 10 µg/kg de dexmédétomidine et de 0,4 mg/kg de méthadone par voie intranasale ou

intramusculaire. Dans cette étude ont été inclus 20 chiens sains anesthésiés pour chirurgie des tissus mous ou examen sous anesthésie générale. Suite à la prémédication, ces chiens étaient induits au propofol en titration [7].

Ont alors été étudiés le tempérament de l'animal avant prémédication, les paramètres cardiovasculaires et respiratoires (FC, FR), la température corporelle, les effets secondaires immédiats et l'intensité de la sédation (échelle simple descriptive). Ces paramètres ont été évalués avant prémédication puis toutes les 10 min durant 30 min, durée au bout de laquelle l'induction était réalisée. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Synthèse des résultats des différents paramètres d'intérêts obtenus par Gioeni et al. suite à une administration intramusculaire (IM) ou intranasale (IN) de 10 µg/kg de dexmédétomidine et de 0,4 mg/kg de méthadone (10 chiens / groupe) [7]

	IM (10 chiens)	IN (10 chiens)
Scores de sédation	IM > IN *	
Fréquence cardiaque	IM < IN *	
Fréquence respiratoire	IM < IN *	
Effets non recherchés	Aucun	

* différences significatives entre les deux groupes

Les auteurs ont mis en évidence que malgré une intensité de sédation plus importante pour la voie intramusculaire, la voie intranasale permet tout de même d'obtenir des effets sédatifs satisfaisants, en limitant également les effets cardiovasculaires et respiratoires. Ils supposent aussi que cela est dû à l'absorption directe dans le SNC d'une partie du principe actif, limitant l'absorption systémique. Cela étant, ils ont observé une grande variabilité dans les scores de sédation au sein du groupe IN, supposant que la part de principe actif empruntant ce passage direct de la muqueuse nasale vers le SNC reste variable d'un individu à l'autre [7].

PARTIE 2 : ETUDE EXPÉRIMENTALE

I. Problématique et objectifs de cette étude

La méthadone et la médétomidine sont des médicaments couramment utilisés en médecine vétérinaire, notamment lors de prémédication en vue d'une anesthésie générale. La voie classique d'administration chez le chat est la voie intramusculaire.

Notre étude expérimentale prospective s'inscrit dans la continuité des études précédemment effectuées au sein de l'ENVT s'intéressant à la voie intranasale comme voie de prémédication chez le chat, notamment avec les $\alpha 2$ -agonistes. Notre étude a pour objectif de comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires et analgésiques de la voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire dans le cadre d'une procédure chirurgicale courante chez la chatte. La problématique posée ici est la suivante : **la voie intranasale est-elle faisable et utile lors d'une administration conjointe de deux médicaments, la méthadone et la médétomidine, dans le cadre d'une ovariectomie de convenance chez la chatte ?**

Les objectifs principaux sont l'évaluation de la faisabilité de la voie intranasale chez le chat, ainsi que l'évaluation des effets recherchés sédatifs, en comparaison avec la voie intramusculaire. Les hypothèses principales sont que la voie intranasale présente une bonne faisabilité, est bien tolérée et permet d'obtenir une sédation comparable à la voie intramusculaire.

Les objectifs secondaires consistent en l'évaluation des effets cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques peropératoires, ainsi que de la mise en évidence, s'ils existent, de possibles effets non recherchés. Les hypothèses secondaires sont que l'utilisation de la voie intranasale permet d'obtenir une analgésie et des effets cardiovasculaires et respiratoires moindres par rapport à la voie intramusculaire, sans être associée à des effets non recherchés significatifs.

II - Matériel et méthodes

Cette étude clinique expérimentale prospective a été réalisée au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), de Mars à Mai 2022.

A. Population d'étude

L'étude a été réalisée sur une population de chats femelles entières, présentées au CHUVAC de l'ENVT pour une stérilisation chirurgicale. Elle a été approuvée par un comité d'éthique (SSA_2022_007) et chaque propriétaire de chat participant à l'étude a signé un consentement éclairé (**Annexe 3**).

1. Critères d'inclusion

Chaque animal a reçu un examen clinique préanesthésique, afin de s'assurer du bon état de santé apparent de l'animal. Seules les chattes dont l'examen clinique était sans anomalie et dont le risque anesthésique était minimal (statut ASA 1) ont été admises dans l'étude. Par ailleurs, seules les chattes facilement manipulables et coopératives ont été retenues.

2. Critères d'exclusion

a. A priori

Ont été exclues les chattes :

- non coopératives (c'est-à-dire agressives ou ne se laissant pas facilement manipuler)
- ne présentant pas un examen clinique normal ou un statut ASA 1
- présentant des signes d'atteintes des voies aériennes supérieures (jetage nasal, éternuements) ou ayant des atteintes respiratoires chroniques (syndrome coryza chronique par exemple)

b. A posteriori

Ont été exclues d'une ou de plusieurs des périodes de l'étude (*cf. II.B.1*) les chattes :

- présentant une sédation insuffisante pour permettre le suivi des paramètres d'intérêt et la pose d'une voie veineuse périphérique, et ayant de ce fait reçu un agent supplémentaire en prémédication.
- pour lesquelles des valeurs de certains paramètres étaient manquantes au cours du suivi.
- ayant reçu de l'atipamézole durant la période peranesthésique.
- ayant présenté une durée supérieure à 45 minutes entre le début de la prémédication et l'induction de la narcose .

B. Design expérimental général

1. Principe général de l'étude

Les chattes ont été assignées aléatoirement en 2 groupes grâce à une table de randomisation établie au préalable et ont chacune reçu une prémédication de nature identique : une administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg ; DOMITOR® (ORION Corporation, Finlande)) et de méthadone (0,2 mg/kg ; COMFORTAN® (EUROVET Animal Health, Pays-Bas)) mélangés dans la même seringue. Seule la voie d'administration était différente d'un groupe à l'autre : intramusculaire ou intranasale. L'administration des médicaments de la prémédication a toujours été réalisée par un membre de l'équipe d'anesthésie de l'ENVT. Puis les chattes ont été suivies par un même évaluateur (MS), à l'aveugle de la voie utilisée.

Le groupe contrôle (ou groupe IM) a reçu la prémédication en une injection intramusculaire unique. L'injection était réalisée en région paralombaire à l'aide d'une aiguille 25G. Le chat était maintenu devant sa caisse de transport laissée ouverte pendant l'injection et remis au calme dedans juste après l'injection.

Le groupe expérimental (ou groupe IN) a reçu la prémédication par voie intranasale en gouttes à l'aide d'une seringue de 1 mL. L'administration était réalisée dans une seule ou les deux narines selon le degré de coopération du chat. Durant l'administration, le chat était maintenu dans une serviette, en décubitus sternal. Une dorsiflexion cervicale légère était réalisée de manière à obtenir une inclinaison du port

de tête d'environ 30°. Cette position était maintenue 5 à 10 secondes post-administration.

Un protocole anesthésique identique (*II.B.3*) était ensuite mis en place et l'ovariectomie était réalisée. Une surveillance clinique et instrumentale était faite tout au long de l'anesthésie, de la prémédication jusqu'au réveil, puis 4 heures après extubation, avec suivi des paramètres d'intérêt (état de sédation, paramètres cardiovasculaires et respiratoires, signes de nociception et de douleur). Le suivi a été scindé en 3 périodes distinctes :

- Période 1 : de la prémédication à l'induction de la narcose
- Période 2 : de l'induction de la narcose à l'extubation
- Période 3 : de l'extubation à 4h post-extubation

2. Déroulement chronologique de l'étude

Chaque animal a été présenté le matin de la procédure, à jeun de la veille au soir (20h). L'eau a été retirée au moins 2 heures avant la procédure. Un examen clinique complet a été réalisé à son arrivée afin de s'assurer du bon état de santé de l'animal. Étaient alors relevés le poids et le score corporel de l'animal. Puis celui-ci était laissé dans sa cage dans une salle calme en attendant sa prise en charge.

Juste avant l'administration de la prémédication, un nouvel examen clinique avec relevé des différents paramètres d'intérêt a été réalisé : ont été relevés la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), les pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique à l'aide d'une machine de surveillance instrumentale multiparamétrique (MINDRAY CLASSIC, Mindray Medical, France), le temps de remplissage capillaire (TRC), la couleur des muqueuses et la netteté des pouls fémoraux et métatarsiens. Deux scores de sédation étaient également réalisés : le score de sédation simple (SDS) et le score de sédation de Young (SY) (**Figures 2 et 3**). Après l'administration de la prémédication (Tp), le chat était placé dans sa cage de transport durant 5 min.

La première période d'étude (ou Période 1) s'étend de la prémédication (Tp) à l'induction (Ti). Durant cette période, les paramètres d'intérêts ont été mesurés toutes les 5 min, pendant 25 minutes (Tp+25min). Dès que possible (SDS supérieur ou égal

à 2, ou chat coopératif), la mise en place de la voie veineuse périphérique était réalisée.

La seconde période d'étude (ou Période 2) démarre à l'induction (Ti) et s'achève à l'extubation (Te). Durant cette période, les paramètres cardiovasculaires et respiratoires ont été relevés toutes les 15 min. Pour cette période, les animaux ayant été induit tardivement (plus de 45 min après prémédication) ont été exclus de la suite de l'étude.

La dernière période (ou Période 3) s'étend de l'extubation (Te) au contact téléphonique avec les propriétaires 48h après la procédure. Les paramètres cardiovasculaires et respiratoires, ainsi que les scores de sédation ont été réalisés à l'extubation, puis 20 min et 4h après. Un score de qualité de réveil a été réalisé et une évaluation de la douleur a également été faite 4h après extubation.

La figure ci-dessous (**Figure 17**) résume le déroulement chronologique de notre étude.

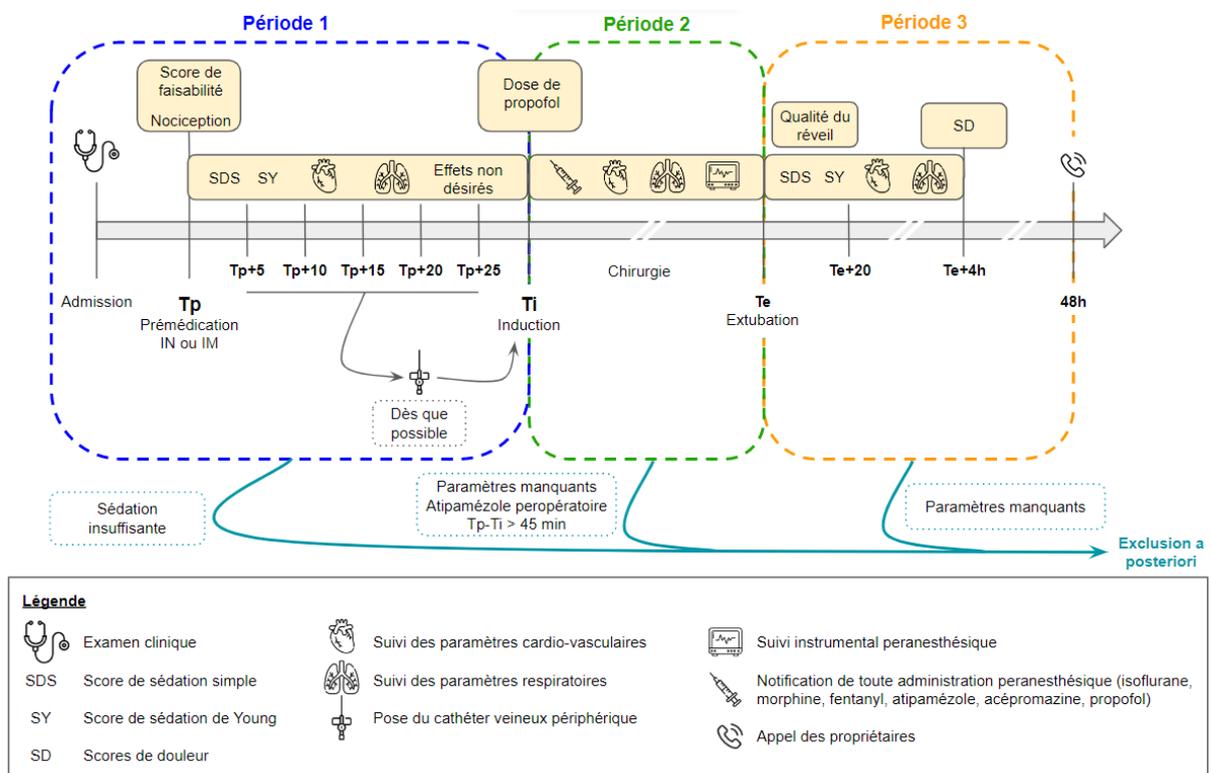


Figure 17 : Déroulement chronologique de l'étude

3. Protocole anesthésique après prémédication

Hormis la voie de prémédication IN, la prise en charge de l'anesthésie au cours de la procédure consistait en une prise en charge similaire sur tous les animaux, conforme aux recommandations en vigueur concernant l'anesthésie des animaux de compagnie en 2022 [13].

Suite à la prémédication ont été réalisées la pose d'une voie veineuse périphérique (cathéter IV BD INSYTE-W avec ailettes, 22 G) à l'une des veines céphaliques, la mise en place d'une fluidothérapie préventive (NaCl 0,9% à 3 mL/kg/h), l'induction IV en titration avec du propofol (PROPOVET MULTIDOSE 10MG/ML EMULSION INJECTABLE®, ZOETIS, France) et l'intubation endotrachéale (sonde à ballonnet, de taille adaptée au chat) après anesthésie locale du larynx à l'aide d'un spray de lidocaïne.

Puis une oxygénothérapie a été mise en place avec par administration de 100% de dioxygène dans la sonde trachéale, par un circuit non réinhalatoire de Bain à un débit de 200 mL/kg/min (avec un minimum de 1L/min). La maintenance a été réalisée par l'administration d'isoflurane, le pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur étant adapté selon les signes de profondeur de la narcose observés sur chaque animal. Par ailleurs, chaque chatte a reçu une antibiothérapie préventive de 20 mg/kg IV d'amoxicilline (CLAMOXYL SUSPENSION® 150 mg/mL, ZOETIS, France) environ 20 min avant incision.

Un relais analgésique avec de la morphine (MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT® (10 mg/ml), AGUETTANT, France) à 0,1 mg/kg en IV était réalisé environ 2h après prémédication, puis toutes les heures selon la durée de la chirurgie. En cas de signes de nociception, il était possible soit d'anticiper l'administration de morphine, soit d'administrer du fentanyl (FENTADON® 50 µg/mL, EUROVET Animal Health, Pays-Bas), 1 à 2 µg/kg IV. La gestion de l'analgésie était alors laissée à la discrétion d'un membre de l'équipe d'anesthésie du CHUVAC en charge du cas et également à l'aveugle de la voie de prémédication utilisée. Les critères en faveur d'une nécessité d'administrer un analgésique de secours étaient généralement l'augmentation conjointe des fréquences cardiaque et respiratoire d'au moins 20% par rapport aux valeurs obtenues suite à l'induction, notamment lors de concomitance avec une étape chirurgicale douloureuse (traction sur les ligaments suspenseurs des

ovaires par exemple). Une augmentation des valeurs de pression artérielle était par ailleurs souvent associée et prise en compte lors d'épisodes nociceptifs.

Une analgésie post-opératoire est également mise en place à l'extubation avec une administration de morphine à 0,1 mg/kg IV, de méloxicam (MÉTACAM® 5 mg/mL, BOEHRINGER INGELHEIM, Allemagne) à 0,1 mg/kg IV (à l'extubation ou environ 4h plus tard selon l'apparition ou non d'hypotensions peranesthésiques) et de buprénorphine (BUPAQ® Multidose 0,3 mg/mL, RICHTER PHARMA, Autriche) à 20 µg/kg IV trois heures après l'extubation (i.e. après l'administration de morphine post-extubation).

C. Paramètres étudiés

1. Période 1 : de la prémédication à l'induction

Les différents paramètres énoncés ci-dessous ont été évalués à T_p, juste avant prémédication, puis toutes les 5 minutes jusqu'à 25 min post-prémédication (ou jusqu'à mise en place des effets sédatifs si celle-ci est observée après 25 min).

a. Faisabilité et innocuité des voies de prémédication

i. Score de faisabilité

La faisabilité est un paramètre traduisant la facilité de réalisation de l'administration. Elle repose à la fois sur les capacités du manipulateur à réaliser la contention de l'animal et l'administration, et sur le caractère du chat et sa coopération. L'évaluation de la faisabilité a été réalisée à partir d'une échelle allant de 1 à 5, la note de 1 correspondant à une administration impossible en raison de la forte résistance de l'animal et la note de 5 correspondant à une administration facile en raison de l'absence de résistance de l'animal. Ce paramètre a été noté par le manipulateur ayant réalisé l'administration. Pour la voie intranasale, l'administration dans une seule ou dans les deux narines a également été notée.

ii. Effets non recherchés immédiats

Concernant les effets non recherchés immédiats, une importance particulière était donnée à la surveillance de signes d'atteinte des voies aériennes supérieures, à savoir des étternuements ou du jetage nasal. L'apparition d'autres effets secondaires tels que du ptyalisme, du léchage du nez ou des babines, des déglutitions ou des vomissements ainsi que le moment de leur apparition et/ou leur durée étaient également relevés.

Les effets immédiats apparaissant juste après l'administration de la prémédication ont été consignés par le manipulateur ayant réalisé celle-ci, et les effets observés durant le suivi de la prémédication ont été relevés par l'évaluateur.

iii. Signes de douleur lors de l'administration de la prémédication

La présence de signes de douleur lors de l'administration était évaluée par le manipulateur. Il s'agit d'une appréciation subjective du manipulateur, s'appuyant sur la réaction de l'animal lors de l'administration et évaluant ainsi la présence ou non de douleur lors de l'administration.

b. Effets sédatifs

i. Scores de sédation

Deux scores ont été réalisés :

- Un score de sédation simple (SDS), évalué grâce à l'échelle simple descriptive de Bortolami (**Figure 2**). Ce score est une note globale et subjective allant de 0 à 3, 0 étant attribué à un animal non sédaté et 3 à un animal profondément sédaté.
- Un score de Young (SY), basé sur la grille multiparamétrique établie par Young (**Figure 3**). La note obtenue, pouvant aller de 0 chez l'animal non sédaté à 19 chez l'animal très profondément sédaté, décrit alors de façon plus précise et plus objective l'intensité de la sédation, que le SDS.

ii. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et pic de sédation

Le temps de latence de mise en place des effets sédatifs est défini comme la durée entre l'administration des médicaments de la prémédication et l'obtention d'un score de sédation simple supérieur ou égal à 2, permettant ainsi une mise en place de la voie veineuse périphérique. Le pic de sédation correspond au score de sédation de Young maximal obtenu au cours de la période 1 (i.e. l'intensité maximale de la sédation). Le délai entre l'administration des médicaments de la prémédication et l'obtention du pic de sédation a également été relevé.

iii. Score de facilité de placement de la voie veineuse périphérique

Ce troisième score permet d'évaluer indirectement l'état de sédation de l'animal. Il dépend à la fois du niveau de sédation de l'animal et de son caractère. Il a été évalué sur la base de l'échelle simple descriptive de facilité de pose de la voie veineuse périphérique utilisée par Bortolami (**Figure 5**).

c. Effets cardiovasculaires et respiratoires

i. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque a été relevée une première fois à Tp avant prémédication afin d'obtenir la valeur de base pour chaque animal, puis toutes les 5 minutes durant la prémédication. Dans notre étude, une bradycardie est définie comme une diminution significative de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur initiale obtenue à Tp.

ii. Pression artérielle

Une valeur de base a été établie vigile, à Tp avant prémédication, en réalisant une moyenne sur trois mesures consécutives des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique. Les mesures ont ensuite été relevées toutes les 5 minutes durant la prémédication.

Ces mesures ont été réalisées par méthode oscillométrique, à l'aide du même moniteur MINDRAY CLASSIC (Mindray Medical, France) pour tous les patients, en utilisant un brassard adapté (largeur du brassard correspondant à environ 40% de la circonférence du membre thoracique sur lequel il est placé). Le brassard était initialement placé au membre thoracique droit pour tous les chats. Un changement pour le membre thoracique gauche pouvait cependant être réalisé après la pose de la voie veineuse périphérique, en cas d'échec de la pose sur le membre thoracique gauche.

iii. Pouls, TRC et couleur des muqueuses

Ces paramètres cardiovasculaires cliniques ont été relevés une première fois à Tp avant prémédication afin d'obtenir des valeurs de base pour chaque animal, puis toutes les 5 minutes durant la prémédication. Ces paramètres correspondent au pouls fémoral (absent ou présent), au pouls métatarsien (absent ou présent), au temps de remplissage capillaire (1, 2 ou 3 secondes) et à la couleur des muqueuses (rose ou pâle).

iv. Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire a également été notée à Tp puis toutes les 5 minutes durant la prémédication. Dans notre étude, une bradypnée est définie comme une diminution significative de la fréquence respiratoire par rapport à la valeur initiale obtenue à Tp.

3. Période 2 : de l'induction à l'extubation

Chaque patient a été suivi par le même évaluateur (MS) durant les 90 minutes suivant l'induction. Les paramètres d'intérêt ont été relevés toutes les 15 min sur cette durée, en commençant à Ti juste après induction.

a. Durées des différents temps de l'anesthésie

La durée de la période 1 (durée de la prémédication à l'induction) a été relevée pour chaque chatte. Les chattes pour lesquelles cette durée excédait 45 min ont alors été exclues de la suite du suivi.

La durée de la chirurgie a été définie comme la durée entre l'incision chirurgicale et la réalisation du dernier point de suture cutanée. Ont également été comparées les durées des périodes 1 et 2, ainsi que la durée totale de l'anesthésie générale (i.e. la durée entre la prémédication et l'extubation) chez les chattes suivies en période 2.

b. Dose de propofol à l'induction et maintenance à l'isoflurane

Les effets de potentialisation associés à chaque voie de prémédication ont été évalués à travers la dose de propofol nécessaire à l'intubation de l'animal et le pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur nécessaire à la maintenance de la narcose, noté toutes les 15 minutes à partir de T_i et ceci pendant 90 min.

c. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire

i. Surveillance cardiovasculaire

Les pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique ont été relevées toutes les 15 min à partir de T_i , selon les mêmes modalités que précédemment. Un changement d'appareil de surveillance instrumentale multiparamétrique était effectué lors du passage de la salle de préparation (où sont réalisées prémédication et induction) au bloc opératoire. Les appareils de monitoring restaient cependant de même marque et de même modèle. De même, la fréquence cardiaque a été notée toutes les 15 min.

ii. Surveillance respiratoire

La fonction respiratoire a été suivie par la mesure de différents paramètres, obtenus grâce à la machine de surveillance instrumentale MINDRAY CLASSIC utilisée au cours de l'anesthésie, à savoir la fréquence respiratoire, la SpO_2 (saturation pulsée

en oxygène de l'hémoglobine, capteur placé sur la langue) et l'EtCO₂ (CO₂ en fin d'expiration, mesuré par capnographie).

d. Surveillance et prise en charge des effets non recherchés

Les épisodes d'hypotension sévère (pression artérielle moyenne ou PAM < 45 mmHg) ou modérée persistante (plusieurs mesures de PAM < 60 mmHg durant plus de 5 min) étaient initialement pris en charge par l'administration d'un à trois boli de NaCl 0,9% à 5-10 mL/kg sur 5 à 10 min, puis de 100 µg/kg IV d'éphédrine (EPHEDRINE AGUETTANT® (30 mg/ml), AGUETTANT, France) en cas d'hypotension persistante sévère et/ou d'absence de réponse aux boli de cristalloïde isotonique effectués (choix à la discrétion de l'anesthésiste en charge du cas et selon l'intensité de l'hypotension). Une fluidothérapie était systématiquement maintenue après le réveil, avec du NaCl 0,9% à 2 mL/kg/h.

Enfin, selon l'appréciation de l'anesthésiste en charge du cas, les chattes pouvaient recevoir :

- du propofol (1 mg/kg IV) suite à une phase de réveil
- de l'acépromazine (CALMIVET SOLUTION INJECTABLE® 5 mg/mL, VETOQUINOL, France), 5-15 µg/kg IV (choix de la dose à la discrétion de l'anesthésiste) lors de défaut de potentialisation des agents anesthésiques ou pour prévenir un réveil potentiellement agité au vu du caractère de l'animal.
- de l'atipamézole (ATIPAM® 5 mg/mL, EUROVET ANIMAL HEALTH, Pays-Bas), 50 µg/kg IM, en cas de signes de narcose très profonde (notamment bradycardie persistante avec FC < 80 mmHg) durant la période peropératoire ou après extubation en cas de réveil prolongé.

Chaque administration a été relevée et notée.

3. Période 3 : de l'extubation à 4 heures post-extubation

a. Effets sédatifs résiduels

Les scores de sédation (SDS et SY) ont été évalués à l'extubation ainsi que 20 min et 4 heures après extubation. La qualité du réveil a également été évaluée au

travers d'un score de réveil, basé sur l'échelle simple descriptive utilisée par Bortolami (**Figure 6**).

b. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire

Les paramètres cliniques cardiovasculaires et respiratoires (fréquences cardiaque et respiratoire, présence ou absence des pouls fémoraux et métatarsiens, temps de remplissage capillaire et couleur des muqueuses) ont été observés au moment de l'extubation, puis 20 min et 4h après extubation.

c. Douleur post-opératoire

Des scores de douleur ont été réalisés 4h après extubation, afin d'évaluer l'intensité de la douleur post-opératoire. Trois méthodes ont été utilisées : une échelle visuelle analogique (Score de 0 à 10, **Figure 9**), puis deux grilles multiparamétriques, la grille 4AVET et l'échelle de douleur de Glasgow définitive (**Annexes 1 et 2**).

d. Surveillance des effets non recherchés retardés

i. Effets retardés

L'apparition d'effets non recherchés a été surveillée au moment de l'extubation et 3 à 4h après extubation.

ii. Effets très retardés

Un appel téléphonique a été réalisé avec le(s) propriétaire(s) environ 48h après l'intervention, afin de rechercher d'éventuels effets non recherchés apparus durant cette période. Une attention particulière était portée aux signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (éternuements), mais également à tout autre signe clinique inhabituel remarqué par le(s) propriétaire(s) (notamment ptyalisme, toux, vomissements...).

D. Traitement des données

Les résultats des variables normales sont présentés sous la forme : moyenne \pm écart-type. Les résultats des variables qualitatives (ordinales et nominales) sont présentés sous la forme : médiane [minimum-maximum].

Les variables continues évaluées à plusieurs reprises durant le suivi ont été analysées individuellement et confrontées aux variables explicatives potentielles au travers d'une analyse de variance (ANOVA). Les facteurs explicatifs considérés sont notamment les variations interindividuelles (« effet individu »), les temps de mesure, la faisabilité observée à l'administration, et la voie d'administration (IM ou IN). Les interactions entre le temps et le groupe et entre la faisabilité et le groupe ont également été incluses dans les modèles afin d'estimer la corrélation entre ces derniers. Suite à cela, des comparaisons multiples avec correction de Benjamini-Hochberg ont été réalisées afin de comparer les variations significatives entre les différents temps deux à deux au sein de chaque groupe et entre les groupes à chaque temps.

Les variables continues non suivies dans le temps et observées une seule fois pour chaque chatte ont été soumises à un test de Shapiro-Wilk afin d'en vérifier la normalité et un test de Fisher afin de vérifier l'égalité des variances. Les moyennes ont ensuite été comparées à l'aide d'un test de Student ou d'Aspin-Welch selon l'égalité ou non des variances. Les variables qualitatives ont été traitées avec un test de Wilcoxon (pour les variables qualitatives ordinales) et un test de Fisher exact (pour les variables qualitatives nominales). Des corrections de Benjamini-Hochberg ont également été appliquées aux p-values ainsi obtenues.

Une p-value $\leq 0,05$ est considérée comme significative. L'ensemble des modélisations, calculs et graphiques ont été réalisés avec le logiciel RStudio (version 2022.02.2+485, R studio, Etats Unis) sur Windows 11.

III - Résultats

A. Données démographiques

Certaines chattes ayant été suivies en période 1 mais exclues des périodes 2 et 3, les effectifs des groupes IN et IM varient selon les périodes d'observation. Les caractéristiques démographiques de chaque groupe sont donc détaillées par période.

1. Période 1

Vingt chattes ont été incluses dans l'étude (10 dans chaque groupe). *A posteriori*, une chatte du groupe IM a été exclue du fait d'une sédation insuffisante ne permettant pas de poser la voie veineuse périphérique.

Le suivi réalisé durant la période 1 porte donc sur 19 chattes, 9 dans le groupe IM et 10 dans le groupe IN. Les âges (IM : 11 [6-27] mois ; IN : 8 [6-10] mois), les poids (IM : $2,99 \pm 0,50$ kg ; IN : $2,78 \pm 0,30$ kg), et les notes d'état corporel (IM : 5 [4-5] ; IN : 4 [4-5]) ne sont statistiquement pas différents entre les deux groupes.

2. Périodes 2 et 3

Ont été exclues *a posteriori* pour les périodes 2 et 3 :

- 3 chattes (2 du groupe IM et 1 du groupe IN) en raison de l'absence de certaines valeurs peropératoires suite à un dysfonctionnement de la surveillance instrumentale.
- 3 chattes du groupe IN dont l'induction s'est avérée tardive par rapport aux autres (durée entre prémédication et induction supérieure à 45 min).
- 1 chatte du groupe IM ayant eu reçu une administration peropératoire d'atipamézole en raison de l'apparition d'une bradycardie sévère (FC < 80 bpm)

Le suivi réalisé durant les périodes 2 et 3 porte donc sur 12 chattes, 6 dans le groupe IM et 6 dans le groupe IN. Les âges (IM : 11 [7-27] mois ; IN : 8 [6-10] mois), les poids (IM : $3,12 \pm 0,53$ kg ; IN : $2,70 \pm 0,23$ kg), et les notes d'état corporel (IM : 5 [4-5] ; IN : 4 [4-5]), ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes.

B. Paramètres étudiés au cours des périodes 1, 2 et 3

1. Evaluation de la faisabilité, de l'innocuité et des effets cardiovasculaires et respiratoires d'une administration de médétomidine – méthadone par voie intramusculaire ou intranasale en prémédication

a. Faisabilité et innocuité des voies de prémédication

i. Score de faisabilité

Les médianes des scores de faisabilité des groupes IN et IM sont respectivement de 4,5 [3-5] et 5 [3-5].

Concernant l'administration de la prémédication par voie intranasale, celle-ci a pu être réalisée dans 2 narines pour 3 chats sur 10, les 7 autres ont reçu la prémédication dans une seule narine. Parmi les chattes du groupe IN suivies en période 2 et 3, deux chattes sur les 6 chattes ont reçu l'administration intranasale dans les deux narines.

ii. Effets immédiats non recherchés

Seul le groupe IN a présenté des effets immédiats non recherchés concomitamment à l'administration. Ont été observés : du ptyalisme, des éternuements, du léchage du nez et des babines et de la déglutition. Bien que ces effets n'aient été observés que dans le groupe IN, l'incidence de chacun de ces effets n'est pas significativement différente entre les deux groupes (**Figure 18**).

Au cours de la surveillance post-administration réalisée sur la totalité de la période 1, seules les chattes du groupe IN ont présenté des effets non recherchés, à savoir du ptyalisme, de la déglutition, de la toux et des vomissements ou des efforts vomitifs infructueux (**Figure 19**). Ici, l'incidence du ptyalisme est statistiquement différente entre les deux groupes (p-value : 0,01032). Parmi les chattes ayant présenté respectivement des vomissements et du ptyalisme, la médiane du nombre de vomissements est de 2 [1-4] et la médiane de la durée du ptyalisme est de 10 [5-20] min. Le premier vomissement était systématiquement observé entre Tp et Tp+5 et le ptyalisme apparaissait systématiquement entre Tp et Tp+5.

Ainsi, durant la totalité de la période 1, y compris au moment de l'administration de la prémédication, seules les chattes du groupe IN ont présenté un ou plusieurs effets non recherchés (9 chattes sur 10, p-value : 0,00065). L'effet non recherché le plus représenté est le ptyalisme dont l'incidence sur l'ensemble de la période 1 est significativement plus grande pour le groupe IN (9 chattes sur 10).

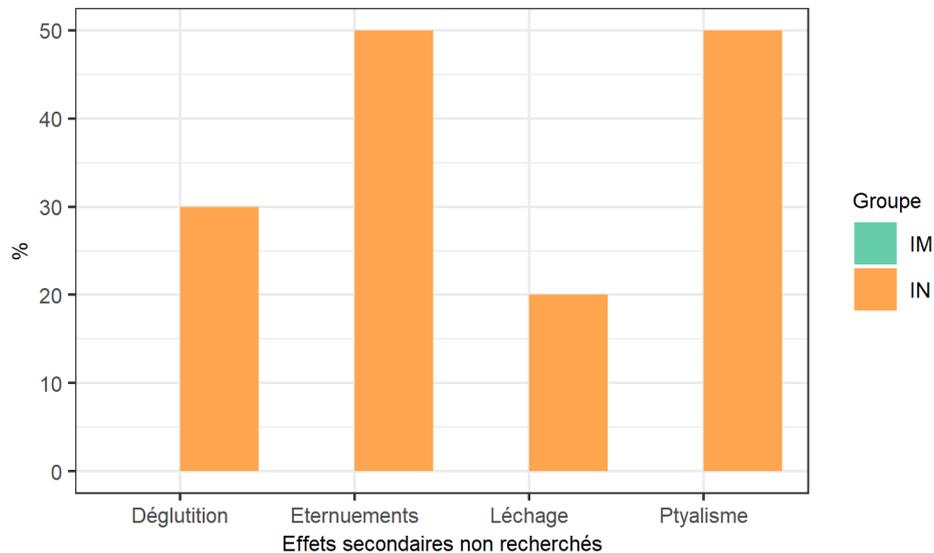


Figure 18 : Effets non recherchés immédiats apparaissant concomitamment à l'administration intranasale (n=10) ou intramusculaire (n=9) d'une association médétomidine-méthadone chez la chatte (exprimées en %)

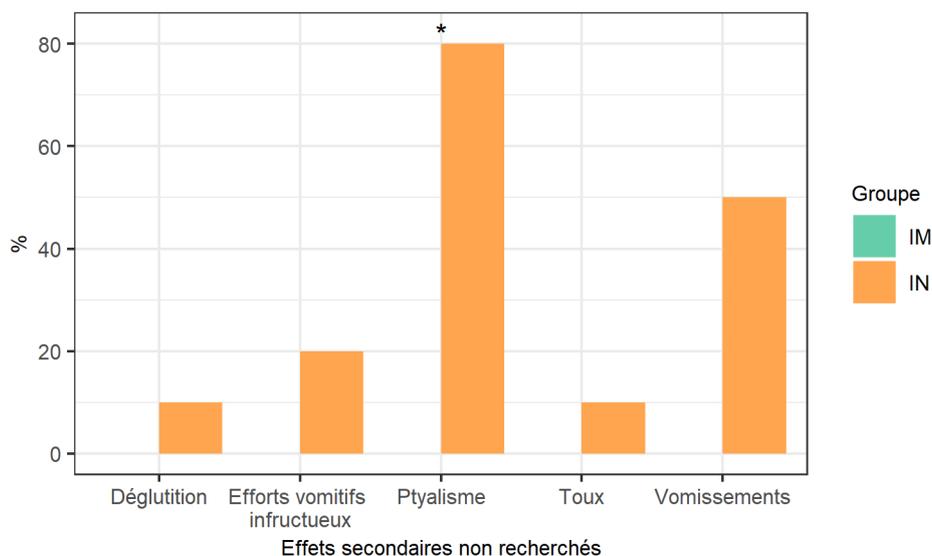


Figure 19 : Effets non recherchés suite à une administration intranasale (n= 10) ou intramusculaire (n=9) d'une association médétomidine-méthadone chez la chatte (exprimées en %) durant la période de la prémédication à l'induction de la narcose (* différence significative avec le groupe IM (p-value < 0,05))

iii. Signes de douleur lors de l'administration de la prémédication

Des signes de douleur ont été observés chez 5 des 9 chats du groupes IM lors de l'injection, tandis qu'aucun chat du groupe IN n'a semblé présenter de douleur. Les pourcentages d'incidence de la douleur entre les deux groupes sont significativement différents (p-value : 0,02981).

b. Effets sédatifs

i. Evolution des scores de sédation au cours du temps

Toutes les chattes ont montré un SDS et un SY de 0 avant prémédication. Dans chaque groupe, le SDS et le SY sont significativement plus élevés à tous les temps de l'observation par rapport au temps basal Tp. Ces deux scores de sédation sont également significativement plus élevés dans le groupe IM par rapport au groupe IN à tous les temps de l'observation (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Scores de sédation simple (SDS) et de Young (SY) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

		Tp	Tp+5 min	Tp+10 min	Tp+15 min	Tp+20 min	Tp+25 min
SDS	IM	0	3 [2 - 3] * a	3 [2 - 3] * a	3 [2 - 3] * a	3 [2 - 3] * a	3 [2 - 3] * a
	IN	0	1 [0 - 2] * a	1 [1 - 3] * a	2 [0 - 3] * a	2 [1 - 3] * a	2 [1 - 3] * a
SY	SY IM	0	15 [12 - 18] * a	19 [14 - 19] * a	19 [10 - 19] * a	19 [7 - 19] * a	19 [7 - 19] * a
	SY IN	0	2.5 [1 - 8] * a	7 [3 - 18] * a	9.5 [2 - 18] * a	11 [4 - 19] * a	13 [8 - 19] * a

* différence significative entre les groupes IM et IN (p-value < 0,05)

^a différence significative dans un groupe, entre les valeurs à Tx et à Tp (p-value < 0,05)

ii. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et pic de sédation

La médiane de durée de mise en place des effets sédatifs est significativement plus longue pour le groupe IN (15 [5-30] min) que pour le groupe IM (5 [5-5] min). De même, le pic de sédation est observé significativement plus tôt pour le groupe IM (10 [10-15] min) que pour le groupe IN (25 [20-25] min). Cependant, la différence entre les distributions des SY n'étant pas significative entre Tp+25 et Tp+20 mais étant significative entre Tp+25 et Tp+15, on peut considérer que le pic de sédation apparaît plus tôt, c'est-à-dire à Tp+20 dans le groupe IN. Le pic de sédation (i.e. la sédation d'intensité maximale) est significativement plus faible dans le groupe IN (13 [8-19]) que dans le groupe IM (19 [14-19]).

iii. Score de facilité de placement de la voie veineuse périphérique

Le score de facilité de placement de la voie veineuse périphérique est significativement plus élevé pour le groupe IM (3 [1-3]) que pour le groupe IN (1,5 [0-3]) (p-value : 0,0256).

c. Effets cardiovasculaires et respiratoires

i. Fréquence cardiaque

L'évolution de la fréquence cardiaque dépend significativement de l'interaction entre le temps et le groupe (interaction qualitative, p-value : 0,00143). On observe une diminution significative de la fréquence cardiaque au sein de chaque groupe par rapport à la valeur de base (Tp), et ceci à chaque temps d'observation. Aucune différence significative de fréquence cardiaque n'est cependant observée entre les deux groupes, quel que soit le temps d'observation (**Figure 20.A**).

La diminution relative de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur de base dépend également d'une interaction entre le temps et le groupe (interaction quantitative, p-value : 0,0018). Les facteurs temps et groupe sont significatifs (p-value < $2,2 \cdot 10^{-16}$ et 0,0475 respectivement). L'analyse multi-comparative permet ainsi de

mettre en évidence une différence significative des diminutions des fréquences cardiaques entre les groupes aux temps Tp+5 et Tp+10 (**Figure 20.B**).

Le pic de diminution de la fréquence cardiaque est obtenu à Tp+5 min et à Tp+15 pour les groupes IM et IN, respectivement. Les différences ne sont en effet pas significatives entre Tp+15, Tp+20 et Tp+25 dans le groupe IN.

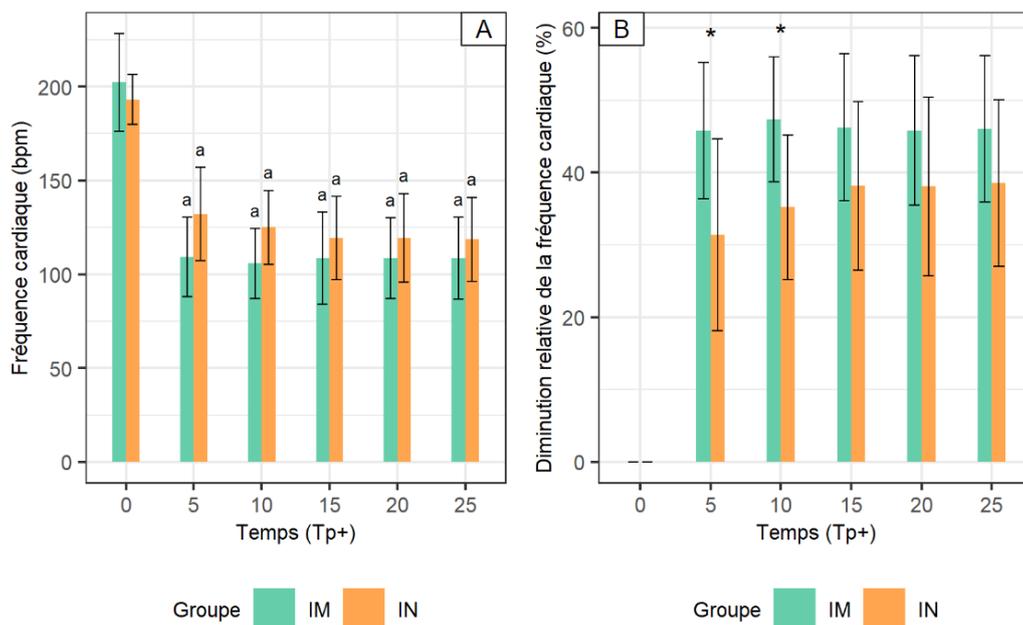


Figure 20 : Evolution de la fréquence cardiaque (**A**) et diminution relative de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur de base à Tp (**B**) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

* différence significative entre les groupes IM et IN (p -value < 0,05)

^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p -value < 0.05)

ii. Pression artérielle

Les variations des PAS, PAM et PAD dépendent significativement du temps. Les valeurs moyennes de la PAS sont significativement différentes de la valeur de base de Tp+5 à Tp+20 pour le groupe IM et de Tp+10 à Tp+15 pour le groupe IN. Les valeurs moyennes de la PAM et de PAD sont significativement différentes de la valeur de base de Tp+5 à Tp+25 pour le groupe IM, tandis que pour le groupe IN celles-ci sont significativement différentes de la valeur de base de Tp+10 à Tp+15 pour la PAM et de Tp+5 à Tp+15 pour la PAD. Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes à chaque temps d'observation, pour les PAS, PAM et PAD. Les augmentations relatives des PAS, PAM et PAD ne sont pas significativement différentes entre les groupes à chaque temps d'observation (**Figures 21, 22 et 23**).

Le pic d'augmentation relative de la PAS est obtenu à Tp+5 pour le groupe IM (pas de différence significative entre les temps suivants au sein de ce groupe), et à Tp+5 pour le groupe IN (maximum obtenu à Tp+15, mais pas de différence significative entre Tp+15 et Tp+10, ni entre Tp+10 et Tp+5). De même, les pics d'augmentation sont obtenus à Tp+5 pour les PAM et PAD dans les deux groupes.

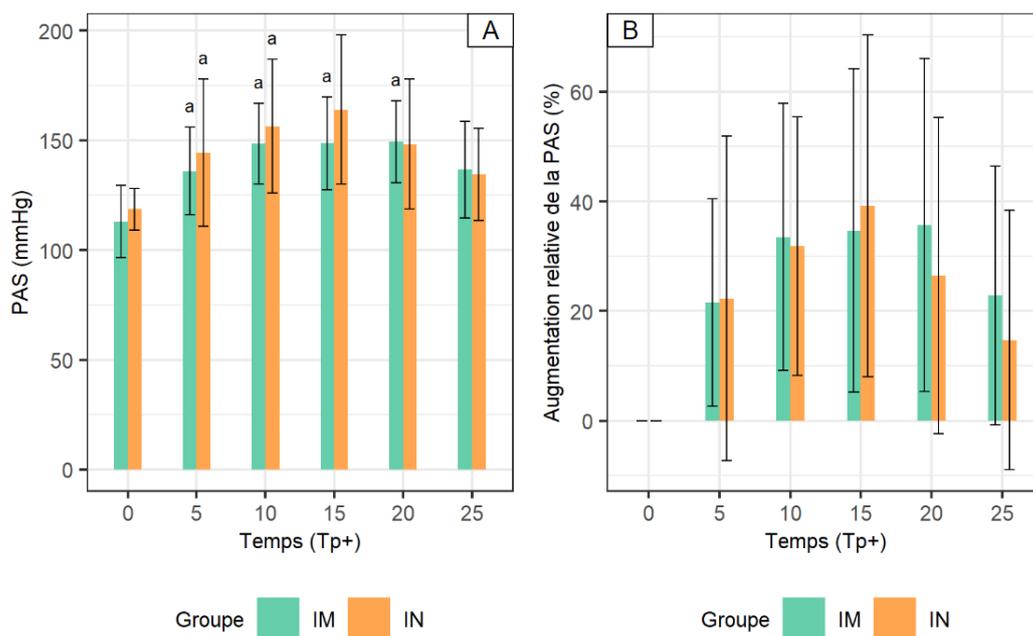


Figure 21 : Evolution de la PAS (**A**) et diminution relative de la PAS par rapport à la valeur de base à Tp (**B**) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p -value < 0.05)

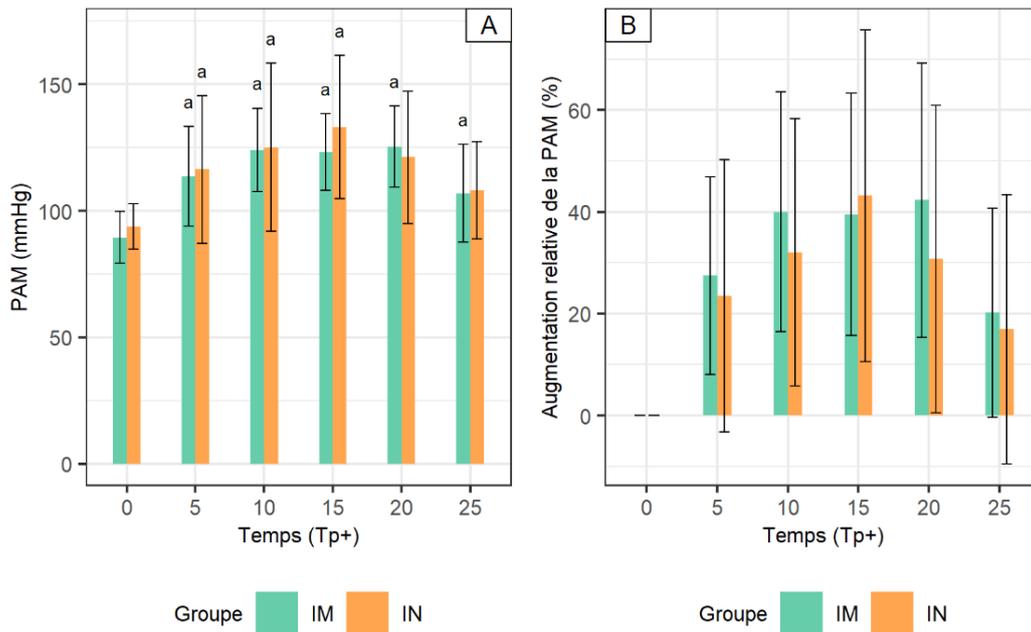


Figure 22 : Evolution de la PAM (A) et diminution relative de la PAM par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)
^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p-value < 0.05)

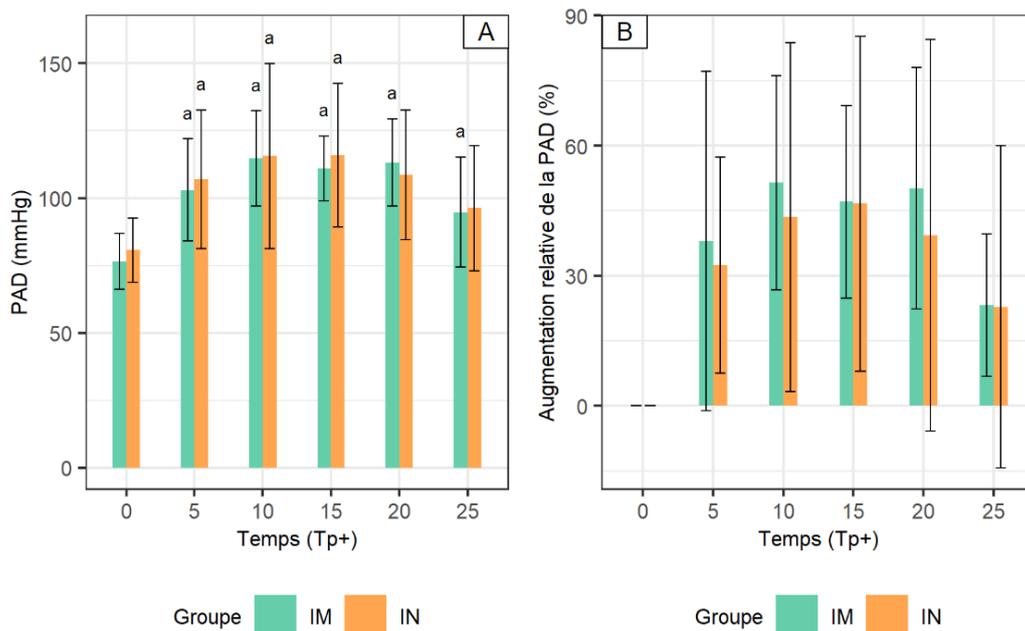


Figure 23 : Evolution de la PAD (A) et diminution relative de la PAD par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)
^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p-value < 0.05)

iii. Pouls, TRC et couleur des muqueuses

Les pouls fémoraux et métatarsiens sont restés présents chez tous les animaux tout au long de la période 1.

Concernant les muqueuses, celles-ci sont roses dans tous les groupes à T_p , puis deviennent pâles pour tous les chats du groupe IM dès T_p+5 et durant toutes les observations de la période 1. Concernant le groupe IN, les muqueuses deviennent pâles plus progressivement. Les diminutions des pourcentages de muqueuses roses dans chaque groupe par rapport à la valeur de base à T_p sont significatives tout au long du suivi de la prémédication. En revanche, les différences entre les deux groupes à chaque temps ne sont pas significatives (**Figures 24 et 25**).

Le TRC est resté de 2s au cours du suivi dans le groupe IN, tandis qu'il est progressivement devenu de 3s pour une partie des chats du groupe IM dès T_p+5 et jusqu'à T_p+25 . On n'observe cependant pas de différence significative dans les deux groupes par rapport au pourcentage de TRC de 2s observé à T_p , ni entre les groupes quel que soit le temps d'observation (**Figures 26 et 27**).

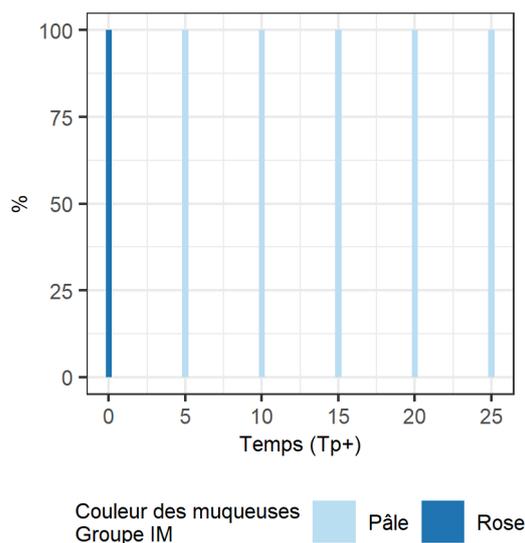


Figure 24 : Evolution de la couleur des muqueuses au cours de la période 1, dans le groupe IM, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et de méthadone (0,2 mg/kg)

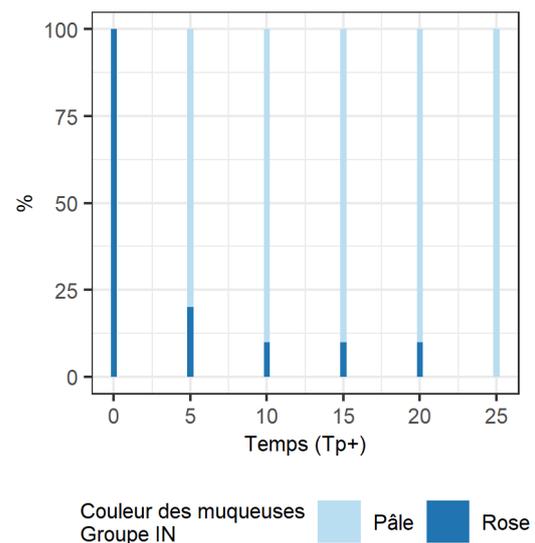


Figure 25 : Evolution de la couleur des muqueuses au cours de la période 1, dans le groupe IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et de méthadone (0,2 mg/kg)

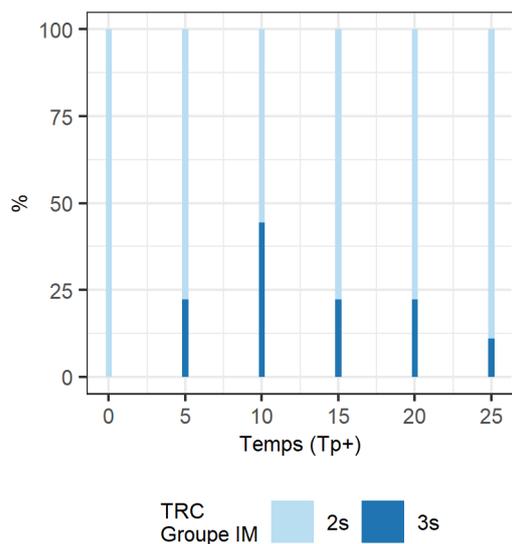


Figure 26 : Evolution du TRC au cours de la période 1, dans le groupe IM, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

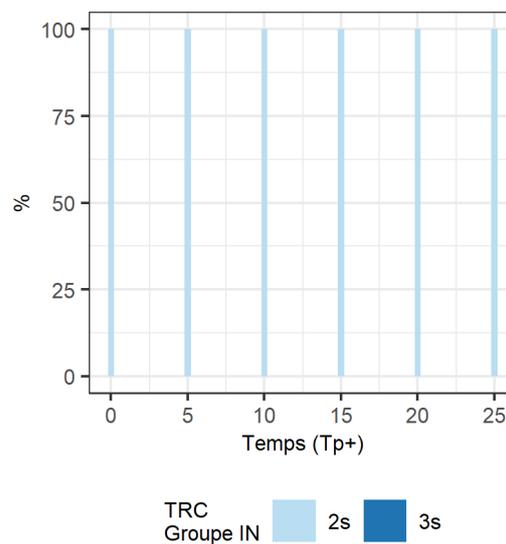


Figure 27 : Evolution du TRC au cours de la période 1, dans le groupe IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

iv. Fréquence respiratoire

L'évolution de la fréquence respiratoire dépend significativement de l'interaction entre le temps et le groupe (interaction qualitative, p-value : 0,0002). En effet, la fréquence respiratoire diminue significativement dans le groupe IM à partir de Tp+5 et jusqu'à Tp+25, tandis qu'elle n'est pas significativement différente de la valeur de base de Tp+5 à Tp+25 dans le groupe IN. Par ailleurs, la fréquence respiratoire moyenne dans le groupe IN est significativement supérieure à celle du groupe IM dès Tp+10 et jusqu'à Tp+25. On n'observe pas de différence significative entre les deux groupes à Tp et TP+5.

De même, la diminution relative de la fréquence respiratoire dépend significativement de l'interaction temps-groupe (interaction quantitative, p-value : 0,0002) et des effets du groupe (p-value : $2,71 \cdot 10^{-9}$) et du temps (p-value : 0,0139). En effet, on observe des différences significatives entre les groupes de Tp+10 à Tp+25 (**Figure 28**).

Le pic de diminution de la fréquence respiratoire est atteint à Tp+5 min dans le groupe IM. Les différences entre les valeurs obtenues entre Tp+5 et Tp+25 ne sont en effet pas significativement différentes au sein du groupe IM.

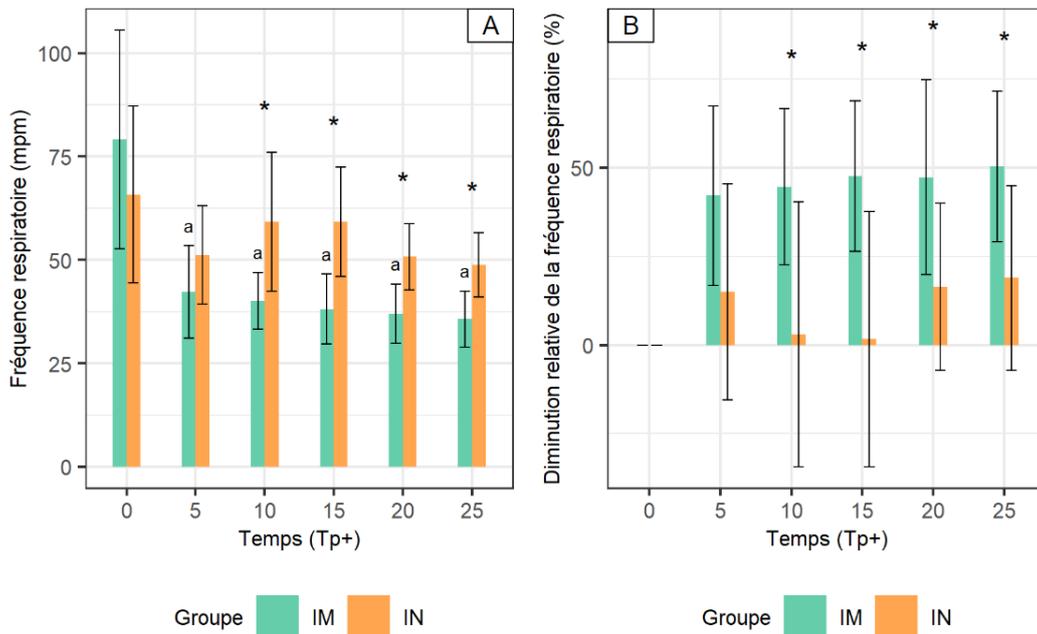


Figure 28 : Evolution de la fréquence respiratoire (A) et diminution relative de la fréquence respiratoire par rapport à la valeur de base à Tp (B) au cours de la période 1, dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg)

* différence significative entre les groupes IM et IN (p-value < 0,05)

^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p-value < 0.05)

2. Induction et surveillance de la phase de maintenance de l'anesthésie

a. Durées des différents temps de l'anesthésie

Les durées entre la prémédication et l'induction sont significativement différentes entre les deux groupes (IM : 27 [20-42] min ; IN : 35 [31-57] ; p-value : 0,0486). Ont alors été exclues 4 chattes du groupe IN (dont 3 en raison d'une durée entre prémédication et induction supérieure à 45 min) et 3 chattes du groupe IM.

Concernant les chattes suivies en période 2, les durées des périodes 1 et 2 ainsi que les durées d'intervention chirurgicale et d'anesthésie ne montrent pas de différences significatives entre les groupes (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Durée des différents temps de l'anesthésie (période 1, période 2, intervention chirurgicale et durée totale de l'anesthésie) pour les chattes du groupe IM (n=6) et du groupe IN (n=6) suivies en période 2

	Groupe IM	Groupe IN
Durée de la période 1	32 ± 7,69 min	34,17 ± 1,83 min
Durée de la période 2	152,67 ± 21,36 min	139,33 ± 16,81 min
Durée de l'intervention chirurgicale	101,33 ± 18,27 min	84,5 ± 17,72 min
Durée totale de l'anesthésie	184,67 ± 26,21 min	173,50 ± 13,24 min

b. Dose de propofol à l'induction et maintenance à l'isoflurane

Les doses de propofol à l'induction (IM : 2,54 ± 1,42 mg/kg ; IN : 5,28 ± 1,87 mg/kg) relevées sur l'ensemble des 19 chattes suivies en période 1 sont significativement différentes entre les deux groupes (p-value : 0,0046).

Cependant, après exclusion des chattes ayant été induite plus de 45 min après prémédication, la nouvelle dose moyenne de propofol administrée à l'induction n'est plus significativement différente entre les deux groupes (IM : 3,05 ± 1,46 mg/kg; IN : 4,27 ± 1,42 mg/kg).

Le pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur dépend significativement de l'effet temps (p-value : 0,0181). Concernant l'apport en isoflurane, celui-ci est significativement différent de la valeur à l'induction (systématiquement de 2%) à Ti+60 dans le groupe IM, et de Ti+30 à Ti+75 dans le groupe IN. Les autres valeurs ne sont pas significativement différentes de la valeur de base. On n'observe par ailleurs pas de différence significative entre les groupes à chacun des temps d'observation (**Figure 29**).

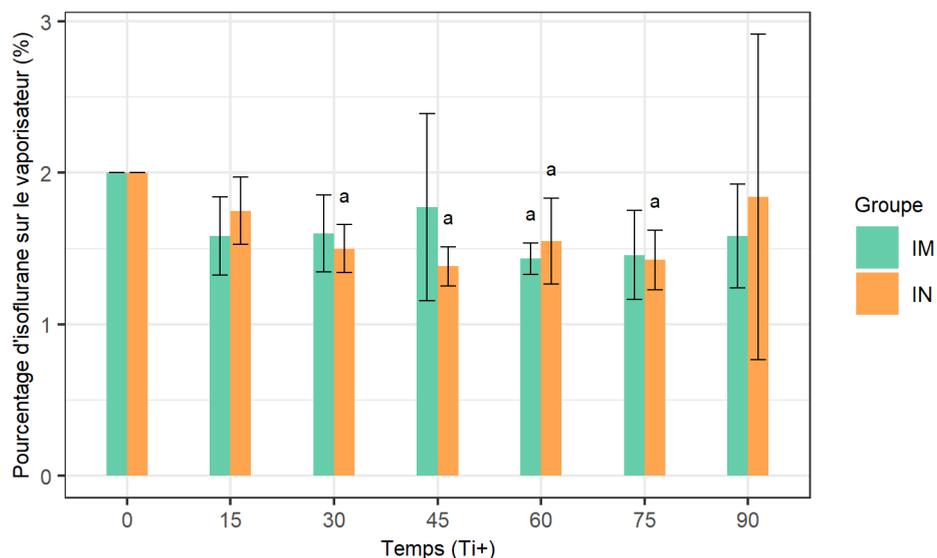


Figure 29 : Pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication

^a différence significative avec la valeur de base à Ti (p-value < 0,05)

c. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire

i. Surveillance cardiovasculaire

Durant toute la phase de maintenance de la narcose, les fréquences cardiaques moyennes ne sont pas significativement différentes entre les groupes IM et IN à chaque temps. Elles ne sont pas non plus différentes entre les différents temps d'observation au sein de chaque groupe (**Figure 30**). De même, les valeurs des PAS, PAM et PAD ne montrent aucune différence significative entre les groupes à chaque temps, ni entre les temps au sein de chaque groupe (données non présentées).

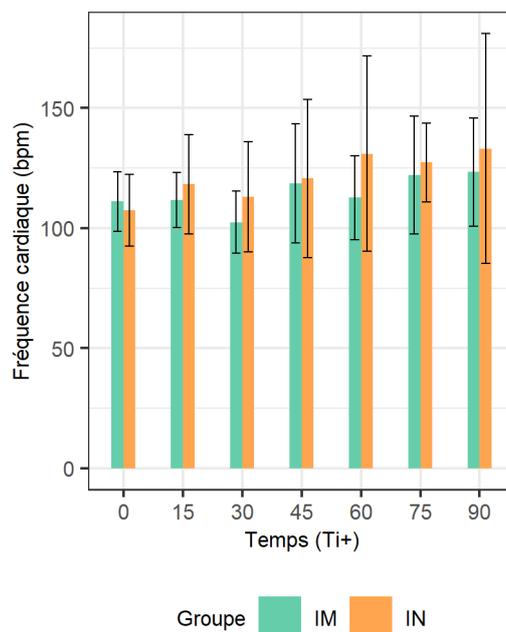


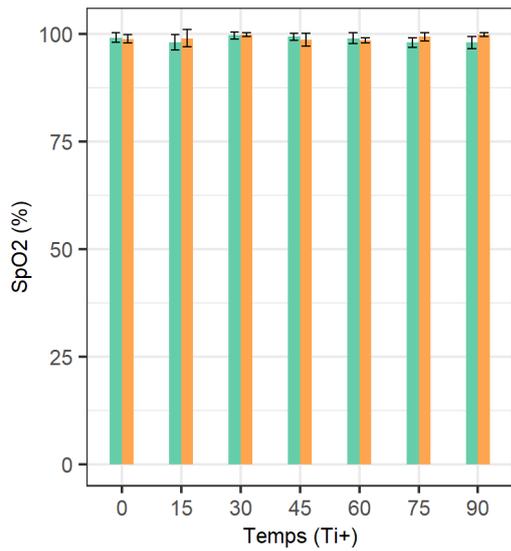
Figure 30 : Évolution de la fréquence cardiaque au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication

Ti + x : x minutes après l'induction de la narcose réalisée à Ti

ii. Surveillance respiratoire

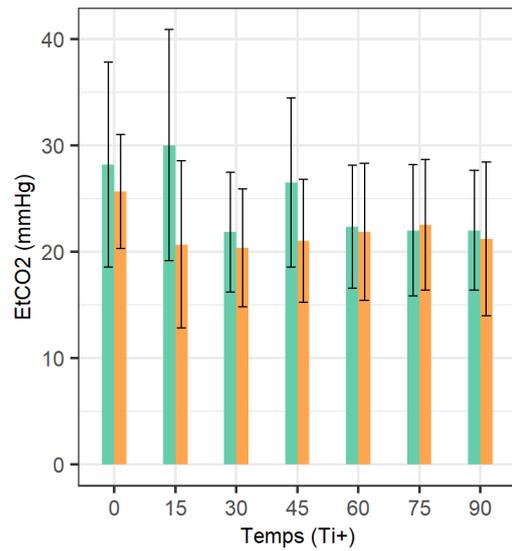
L'analyse de la variance ne montre pas d'effet du groupe, du temps ou de tout autre facteur sur la valeur de la SpO₂. Le temps possède en revanche un effet significatif sur l'évolution de l'EtCO₂ (p-value : 0,016). La SpO₂ et l'EtCO₂ ne présentent pas de différence significative entre les groupes ni entre les différents temps au sein de chaque groupe (**Figures 31 et 32**).

L'évolution de la fréquence respiratoire dépend significativement du temps (p-value : 0,0003). On n'observe cependant aucune différence significative entre les groupes à chaque temps ni entre les temps au sein de chaque groupe (**Figure 33**).



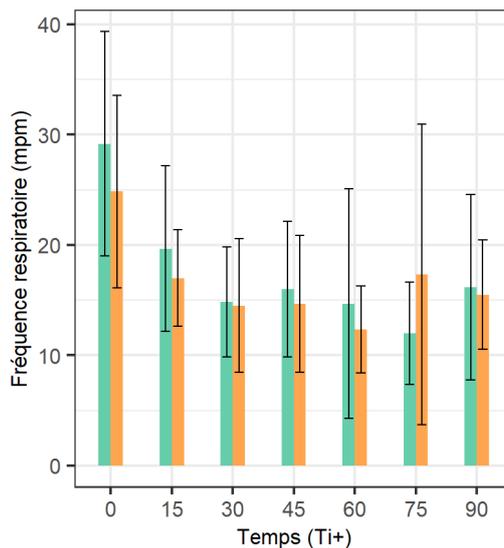
Groupe IM IN

Figure 31 : Evolution de la SpO₂ au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6) Ti + x : x minutes après l'induction de la narcose réalisée à Ti



Groupe IM IN

Figure 32 : Evolution de l'EtCO₂ au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6) Ti + x : x minutes après l'induction de la narcose réalisée à Ti



Groupe IM IN

Figure 33 : Évolution de la fréquence respiratoire au cours de la période 2 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6), suite à l'administration conjointe de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) en prémédication

Ti + x : x minutes après l'induction de la narcose réalisée à Ti

d. Surveillance et prise en charge des effets non recherchés

i. Surveillance des signes de nociception et administration d'analgésiques de secours

Les nombres de doses supplémentaires de fentanyl administrées (IM : 1 [0-2] µg/kg, IN : 1 [0-2] µg/kg) ne sont pas significativement différentes entre chaque groupe. De même, la dose totale reçue par chatte (IM : 2 [0-4] µg/kg, IN : 1,5 [0-2] µg/kg) n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Dans les deux groupes, les administrations de fentanyl étaient quasiment systématiquement concomitantes avec la traction sur le ligament suspenseur de l'un des ovaires par les chirurgiens.

Par ailleurs, une chatte du groupe IM et une chatte du groupe IN n'ont reçu qu'une seule administration de morphine durant la chirurgie. Toutes les autres ont reçu deux administrations de morphine.

ii. Prise en charge des épisodes d'hypotension peranesthésique

Le nombre de boli reçus durant l'anesthésie pour prendre en charge un épisode d'hypotension (IM : 2 [0-3] ; IN : 0 [0-3]), ainsi que le volume total de boli administré à chaque chatte (IM : 10 [0-15] mL/kg; IN : 0 [0-20] mL/kg), ne sont pas significativement différents entre les groupes. Deux chattes ont cependant reçu de l'éphédrine (100 µg/kg IV) dans le groupe IN, mais aucune n'en a reçu dans le groupe IM.

iii. Autres prises en charge

Un chat du groupe IM a reçu 1 mg/kg de propofol IV suite à une phase de réveil. Une chatte du groupe IN a reçu de l'acépromazine à 5 µg/kg IV et 3 chattes du groupe IM ont reçu de l'acépromazine à 10 µg/kg IV durant l'anesthésie.

3. Surveillance clinique suite à l'extubation

a. Effets sédatifs résiduels

Le SDS diminue significativement entre Te et Te+4h ainsi qu'entre Te+20min et Te+4h au sein de chacun des deux groupes. Les différences ne sont en revanche pas significatives pour le SY (**Figures 34 et 35**). Les scores de sédation (SDS et SY) ne sont pas significativement différents entre les groupes à chaque temps d'observation.

Seul un chat du groupe IN a reçu de l'atipamézole 25 min après extubation, en raison de la persistance d'un SDS de 3 au bout de 20 min. Concernant la qualité du réveil, on n'observe pas de différence significative entre les groupes (IM : 2,5 [1-3], IN : 2,5 [1-3]) .

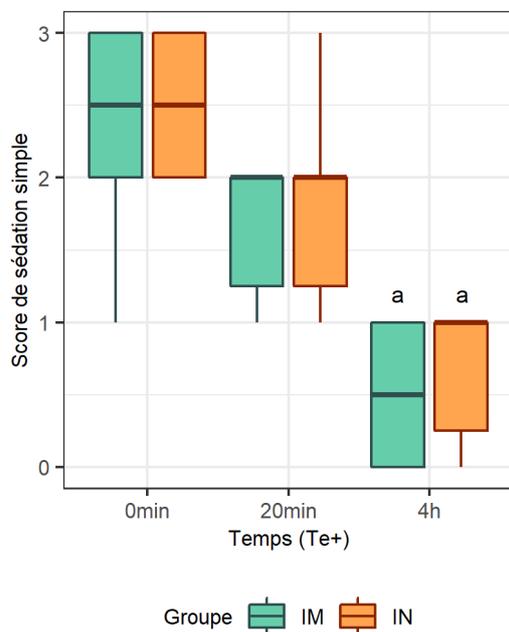


Figure 34 : Score de sédation simple au cours de la période 3 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)

^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p-value < 0,05)

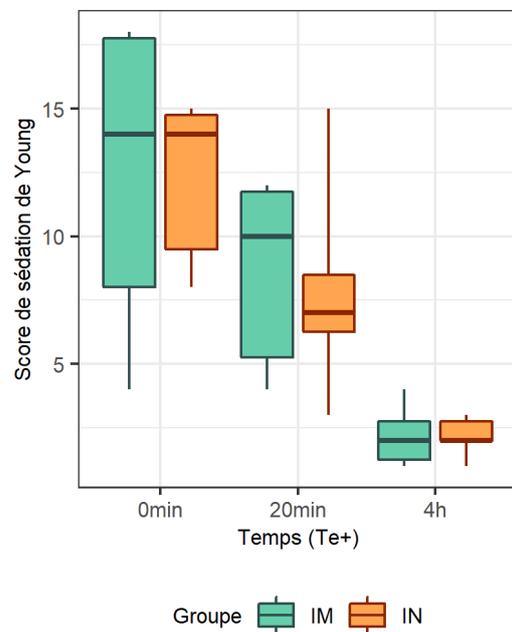


Figure 35 : Score de sédation de Young au cours de la période 3 dans les groupes IM (n=6) et IN (n=6)

2. Surveillance cardiovasculaire et respiratoire

i. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque après extubation dépend de façon significative du temps et de l'effet individu (p-values : 0,0062 et 0,00099). On observe des différences significatives entre les fréquences cardiaques observées à Te+20 min et Te+4h au sein du groupe IM. Aucune différence n'est observée par rapport à la valeur de base à Te au sein du groupe IN (**Figure 36**).

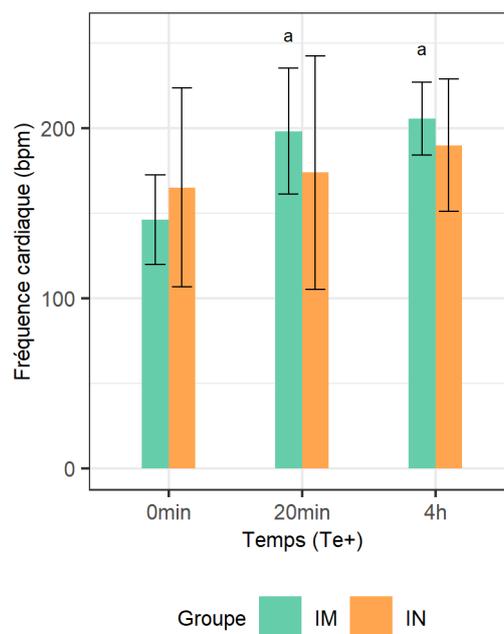


Figure 36 : Evolution de la fréquence cardiaque au cours de la période 3, après extubation, dans les groupes IM et IN

^a différence significative avec la valeur de base à Tp (p-value < 0,05)

2. Pouls, TRC et couleur des muqueuses

Les pouls fémoraux et métatarsiens sont présents durant toutes les observations après extubation. Tous les temps de remplissage capillaire sont de 2 secondes à tous les temps d'observation sauf pour un chat du groupe IN à Te, pour lequel ce dernier était de 3 secondes.

La couleur des muqueuses est pâle à l'extubation pour tous les chats, et redevient progressivement rose. Le pourcentage de muqueuses roses est

significativement différent entre Te+4h et Te au sein du groupe IN. On n'observe pas de différence significative entre les autres temps du groupe IN, ni entre l'ensemble des observations réalisées au sein du groupe IM ou encore entre les deux groupes à chaque temps d'observation.

3. Fréquence respiratoire

Aucun facteur ne possède un effet significatif sur la fréquence respiratoire en Période 3. On ne constate pas de différence significative entre les différents temps d'observation au sein de chaque groupe, ni entre les deux groupes à chaque temps d'observation (**Figure 37**).

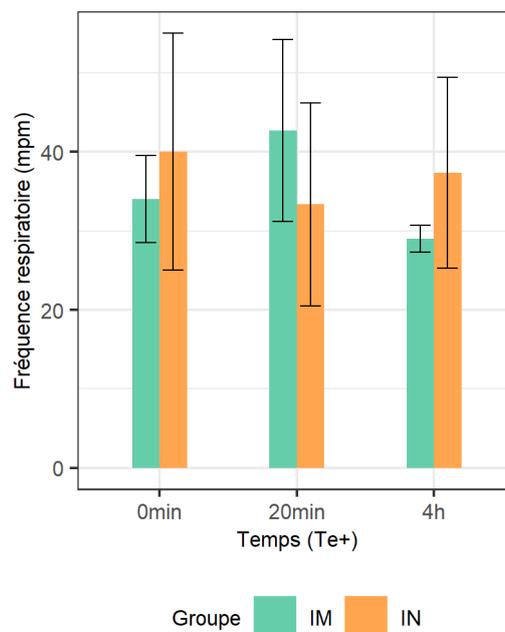


Figure 37 : Evolution de la fréquence respiratoire au cours de la période 3, après extubation, dans les groupes IM et IN

c. Douleur post-opératoire

Les scores de douleur évalués par EVA et 4AVET sont significativement différents entre les deux groupes (p-value identiques : 0,0312). Le score de Glasgow ne l'est cependant pas (**Figure 38**).

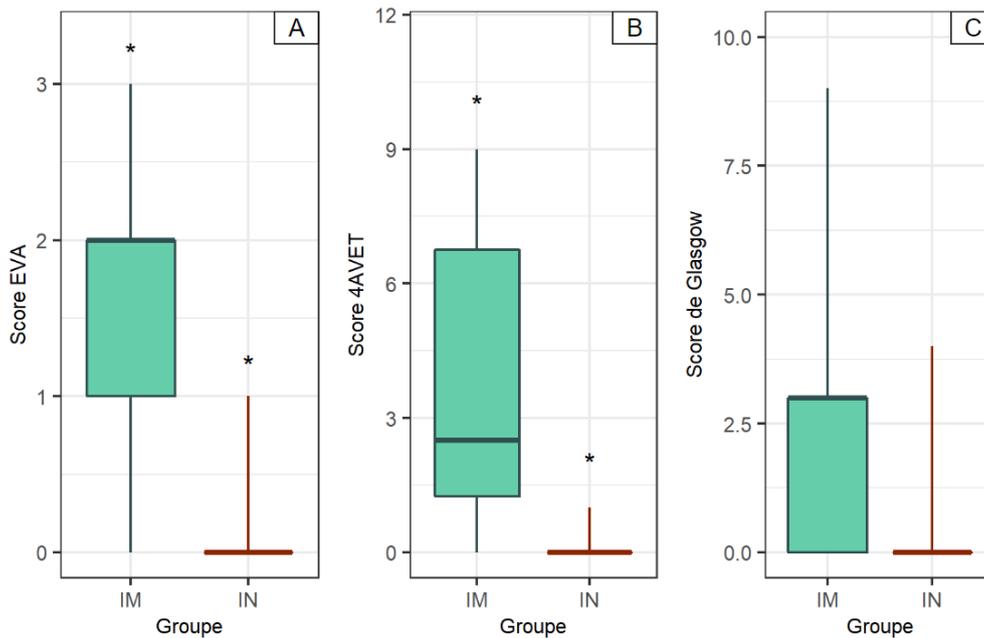


Figure 38 : Scores de douleur (EVA (A) ; 4AVET (B) ; Glasgow (C)) évalués 3h à 4h après extubation, dans les groupes IM et IN

* différence significative entre les groupes IM et IN (p -value < 0,05)

d. Surveillance des effets non recherchés retardés et très retardés

i. Effets non recherchés retardés

Seul un chat du groupe IN a montré quelques mâchonnements à Te+4h.

ii. Effets non recherchés très retardés

Suite au retour à la maison et durant les 48h suivant la chirurgie ont été rapportées une quinte de toux chez une chatte du groupe IN et une quinte d'éternuements chez une seconde chatte du groupe IN. Ces effets se sont auto-résolus.

IV - Discussion

A. Faisabilité et innocuité de la voie intranasale en vue d'une prémédication anesthésique médétomidine – méthadone chez la chatte

Cette étude a confirmé que l'administration de médicaments de la prémédication par voie intranasale en goutte est facilement réalisable chez le chat. De plus, la voie intranasale ne semble pas être douloureuse, contrairement à la voie intramusculaire. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Morel *et al.* chez le chat [5] et Jafarbeglou *et al.* chez le chien [1]. Giry *et al.* avaient même mis en évidence que l'administration intranasale en goutte était significativement plus facile à réaliser que l'intramusculaire chez le chat [4]. Néanmoins, la faisabilité reste un paramètre délicat à évaluer. En effet, le score utilisé dans notre étude consiste en une évaluation très subjective, d'autant plus qu'il n'était pas systématiquement réalisé par la même personne.

En revanche, on observe plusieurs effets non recherchés apparaissant au moment de l'administration ou bien durant l'ensemble de la période de prémédication uniquement avec la voie intranasale (notamment du léchage, du ptyalisme, de la déglutition, des éternuements, de la toux, des efforts vomitifs infructueux ou des vomissements). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Jafarbeglou *et al.* [1], Giry *et al.* [4] et Morel *et al.* [5], à savoir que la voie IN est associée à globalement plus d'effets non recherchés immédiats que la voie IM. Concernant le ptyalisme, cela ne concorde cependant pas avec les données de la littérature ayant étudié l'administration intranasale d' α 2-agonistes chez le chat. L'incidence du ptyalisme est rapportée comme plus faible avec la médétomidine par voie IN que par voie IM (6,25 et 10 %, respectivement) [4] et n'est pas rapportée avec un autre α 2-agoniste, la dexmédétomidine [5]. Le fait que la voie IN favorise l'hypersalivation dans notre étude pourrait s'expliquer par la présence d'un autre médicament que les α 2-agonistes, la méthadone, qui est associée chez l'homme à une sensation d'irritation de la muqueuse nasale [6].

De plus, dans notre étude, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, les vomissements ont été exclusivement observés dans le groupe IN. Ces résultats concordent avec ceux de Giry *et al.* (INg : 43,75%, IM : 30%) [4] concernant la

médétomidine et ceux de Morel *et al.* (INg : 100%, IM : 22%) [5] concernant la dexmédétomidine. Ils avaient en effet observé plus de vomissements suite à l'administration IN, bien que des vomissements aient également été observés suite à l'administration IM. Nos résultats confortent ainsi l'hypothèse que la voie intranasale serait plus émétisante que la voie intramusculaire dans l'espèce féline, même lorsqu'un $\alpha 2$ -agoniste est associé à un opioïde tel que la méthadone, ayant plutôt un effet antiémétique d'après la littérature. Ces résultats sont cependant en contradiction avec ceux obtenus chez le chien par Gioeni *et al.* n'ayant mis en évidence aucun effet secondaire de l'administration conjointe de dexmédétomidine et de méthadone par voie intranasale dans cette espèce [7].

Cela étant, la morbidité associée aux effets non recherchés observés avec la voie intranasale reste de faible gravité. Cette voie apparaît donc tout de même comme une méthode sans risque lors d'administration conjointe de méthadone et de médétomidine à des chats sains, dans le cadre de la prémédication anesthésique. Elle permet par ailleurs de limiter la douleur ressentie lors de l'administration intramusculaire, et donc potentiellement le stress associé.

B. Effets sédatifs de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en gouttes chez la chatte

Notre étude a permis de répondre à notre première hypothèse, à savoir que l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale permet d'obtenir une sédation chez la chatte. Cependant, la mise en place des effets sédatifs comme l'obtention du pic de sédation sont significativement plus lentes lors d'une administration intranasale qu'intramusculaire. La voie IN entraîne donc une sédation plus tardive que la voie IM. Les délais de mise en place des effets et d'apparition du pic de sédation correspondent à ceux obtenus précédemment chez le chat avec la dexmédétomidine seule [5] ou la médétomidine seule [4]. La seule différence concerne la mise en place de la sédation dans le groupe IM avec la médétomidine seule, qui avait été estimée plus tardive (10 min). Mais, du fait de l'absence d'évaluation de la sédation 5 min après l'administration dans cette étude, il est possible que l'apparition des effets ait lieu plus tôt mais n'ait simplement pas été observée.

Ces résultats concordent donc avec ceux de la littérature ayant montré que la médétomidine ou la dexmédétomidine administrée par voie intranasale en gouttes entraînait une sédation plus tardive que l'IM [1, 4, 5]. Ce retard de mise en place des effets n'est cependant pas observé lors d'administration intranasale par atomisation chez le chien [1, 2, 3]. Chez le chat en revanche, l'administration de dexmédétomidine par voie intranasale par atomisation conduit à une sédation plus lente que par voie intramusculaire mais plus rapide que par voie intranasale en gouttes [5].

En ce qui concerne l'intensité de la sédation, les scores de sédation observés dans le groupe IN restent inférieurs à ceux de la voie IM durant toute la prémédication. La sédation obtenue avec la voie intranasale est donc moins profonde que celle observée suite à une administration intramusculaire. De même, et probablement du fait d'une sédation moins profonde, la facilité de pose de la voie veineuse périphérique est significativement moins grande pour le groupe IN. Cela concorde avec les résultats obtenus par Gioeni *et al.* lors d'administration conjointe de dexmédétomidine et de méthadone chez le chien [7], ainsi que les observations réalisées chez le chat avec la médétomidine ou la dexmédétomidine seules ayant montré des scores de sédation généralement plus faibles pour la voie IN par rapport à la voie IM [4, 5]. La seule chatte exclue de notre étude pour sédation insuffisante avait reçu la prémédication en intramusculaire mais avait bougé au cours de l'administration. Il est donc probable qu'elle n'ait pas reçu la totalité de la dose administrée.

La mise en place de la sédation a été évaluée grâce au score de sédation simple de Bortolami *et al.* car il permet d'estimer l'état de sédation global du patient. En revanche, du fait de sa plus grande précision, nous avons choisi d'utiliser le score de sédation de Young pour identifier le pic de sédation. Contrairement à nos résultats, l'intensité maximale de la sédation reste identique malgré le retard de mise en place entre les voies IN et IM dans les études de Morel *et al.* et Giry *et al.* [4, 5]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, les doses d' $\alpha 2$ -agonistes employées conjointement avec la méthadone dans notre étude sont diminuées de moitié par rapport à celles utilisées par Giry *et al.* et Morel *et al.* Or les $\alpha 2$ -agonistes ayant des effets sédatifs dose-dépendants, il est possible qu'à de plus fortes doses l'effet de la voie d'administration sur l'intensité maximale de la sédation ne soit pas observable. D'autre part, notre étude se différencie par l'administration conjointe de méthadone, absente des protocoles réalisés par Giry *et al.* et Morel *et al.* Il se peut en

effet que la différence de biodisponibilité entre les voies IN et IM soit plus grande pour la méthadone que pour la médétomidine ou la dexmédétomidine, aboutissant à une moindre absorption de la méthadone par voie intranasale et donc à une diminution de ses effets sédatifs.

Enfin, une autre hypothèse réside dans l'apparition significative de ptyalisme dans le groupe IN, celui-ci n'étant pas observé avec la médétomidine ou la dexmédétomidine seule chez le chat [4, 5]. Bien que nous n'ayons pas observé de jetage nasal, le ptyalisme pourrait être associé à un drainage plus important du mélange médétomidine-méthadone des cavités nasales vers le nasopharynx, renforcé par les déglutitions observées. A ce niveau, une absorption orale transmucosale est encore possible, mais dans une moindre mesure. En effet, la méthadone a montré une biodisponibilité buccale chez le chat assez variable d'un individu à l'autre et estimée à $44,2 \pm 7,9$ % [79]. Celle de la dexmédétomidine est de 82 % chez l'homme [80]. Il n'existe pas de données concernant la médétomidine, mais on peut supposer que les résultats soient comparables. Le ptyalisme a ensuite pu favoriser une élimination accrue des principes actifs par drainage postérieur. Or la biodisponibilité orale de ces molécules est encore plus faible du fait d'un premier passage hépatique [44, 80]. Ceci, associé à un drainage antérieur (éternuements), a donc pu conduire à une diminution des effets des principes actifs par diminution de leur absorption.

Ainsi, au vu des effets non recherchés observés durant la prémédication avec la voie intranasale (ptyalisme, éternuements...), il est possible qu'une part non négligeable du mélange ait été éliminée suite à l'administration intranasale et explique les différences constatées avec la voie IM, concernant la sédation (intensité maximale et mise en place des effets sédatifs).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant à la qualité du réveil ou à l'état de sédation après extubation. Cette absence de différence peut s'expliquer par le fait que la médétomidine possède une demi-vie bien plus faible que la durée totale d'anesthésie (environ 3h dans les deux groupes) et que la méthadone a été systématiquement relayée par l'administration de morphine, notamment à l'extubation. Ce résultat peut également être lié à l'administration d'acépromazine durant la chirurgie, pouvant modifier les effets sédatifs observés au réveil. Dans ce contexte, il est donc difficile de conclure sur l'impact de la voie intranasale sur la qualité du réveil, tout comme il est difficile d'estimer la durée de

sédation résiduelle permise par l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale ou intramusculaire.

Par ailleurs, seul un chat du groupe IN a reçu de l'atipamézole en raison d'un réveil retardé. Les études précédemment réalisées chez le chat mâle montraient au contraire que les chats recevant la prémédication par voie IM étaient plus sujets à présenter des réveils longs et donc plus susceptibles de recevoir de l'atipamézole [4, 5]. La différence avec nos résultats peut s'expliquer par le fait qu'une ovariectomie est une procédure chirurgicale plus longue qu'une castration, aboutissant de ce fait à des durées d'anesthésies plus longues. Il est donc probable que les effets sédatifs résiduels de la prémédication ne soient plus présents au moment du réveil dans notre étude, et ce quelle que soit la voie d'administration.

Ainsi, nos résultats contredisent une partie de nos hypothèses car la sédation obtenue avec la voie IN, bien qu'elle existe, n'est pas strictement comparable à celle obtenue avec la voie IM. Elle est en effet plus lente à se mettre en place et moins profonde, diminuant la facilité de mise en place de la voie veineuse périphérique. Cependant, cet acte nécessite la coopération de l'animal et par voie de conséquence, une certaine contention (chimique ou physique) dans l'espèce féline. Le fait que la pose de la voie veineuse soit plus difficile lors d'une sédation plus légère peut alors se traduire par un besoin accru de contention physique et donc favoriser l'apparition de stress chez l'animal. Par ailleurs, il est probable que les différences observées en ce qui concerne les effets sédatifs soient la conséquence d'une perte accrue des principes actifs avec la voie intranasale (drainage et déglutition).

C. Effets potentialisateurs de l'association médétomidine – méthadone par voie intranasale chez la chatte

Les effets potentialisateurs de la prémédication ont été évalués au travers des doses de propofol administrées à l'induction de la narcose et du pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur nécessaire à la maintenance de la narcose. Notre hypothèse était que la voie intranasale était associée à un défaut de potentialisation.

Lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble des chattes suivies initialement, on constate que la dose de propofol administrée à l'induction de la narcose est plus importante suite à l'administration IN de la prémédication. Cependant, la durée entre

la prémédication et l'induction de la narcose est également plus longue chez les chattes ayant reçu la prémédication par voie intranasale. Ceci est probablement la conséquence de la mise en place plus lente et moins profonde de la sédation, associée à une facilité de pose de la voie veineuse périphérique moindre. Le retardement de l'induction peut donc expliquer le défaut de potentialisation et la différence entre les doses de propofol administrées selon la voie de prémédication. En effet, pour des durées similaires entre prémédication et induction, on n'observe pas de différence significative concernant la dose de propofol administrée ni le pourcentage d'isoflurane sur le vaporisateur au cours de la chirurgie. Il semblerait donc que les effets potentialisateurs ne soient pas diminués par l'administration intranasale en elle-même, lorsqu'elle a été correctement réalisée.

Ces résultats semblent contredire les résultats obtenus par Morel *et al.* avec la dexmédétomidine chez le chat. Lors de cette étude, la voie intranasale semblait être à l'origine d'une potentialisation moindre des agents d'induction (kétamine) et de maintenance (isoflurane), pour des durées entre prémédication et induction identiques [5]. Cependant, le nombre de chats suivi durant les périodes 2 et 3 étant faible dans notre étude, il est possible que des différences existent mais ne soient simplement pas observables avec cet effectif.

D. Effets cardiovasculaires de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en prémédication chez la chatte

Nos résultats ont permis de montrer que la fonction cardiovasculaire était plus modérément impactée par l'administration de médétomidine et de méthadone par voie intranasale, comparativement à la voie intramusculaire.

Tout d'abord, bien que ce résultat n'apparaisse pas comme significatif dans notre étude, la diminution de la fréquence cardiaque des chats prémédiqués par voie IM tend tout de même à se mettre en place plus rapidement et la fréquence cardiaque tend à rester plus basse au cours du temps que pour les chats prémédiqués par voie IN. Les pics de diminution des fréquences cardiaques concordent d'ailleurs avec la mise en place des effets sédatifs. Ces résultats sont en accord avec certaines des études réalisées chez le chien et le chat ayant montré l'apparition d'une bradycardie plus marquée suite à une administration IM par rapport à une administration IN d' α_2 -

agoniste seul ou en association avec de la méthadone [2, 4, 5, 6, 7]. Les pics de diminution de la fréquence cardiaque étaient cependant observés plus tardivement, au pic de sédation. En revanche, Jafarbeglou *et al.* n'avaient pas observé de différence significative concernant la fréquence cardiaque entre les voies IN et IM [1].

Nous avons observé un pic de diminution de la fréquence cardiaque de $45,8 \pm 9,41$ % pour la voie IM versus $38,17 \pm 11,66$ % pour la voie IN. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues par Giry *et al.* (31 ± 10 % versus 48 ± 11 %) et Morel *et al.* (45 ± 11 % versus 39 ± 11 %) chez le chat. La médétomidine administrée par voie IN est cependant associée dans la littérature à un effet bradycardisant plus minime chez le chien (18 % dans l'étude de Micieli *et al.* [2]).

Dans notre étude, la bradycardie moins marquée suite à l'administration IN, comparativement à la voie IM, peut s'expliquer par un défaut d'absorption et donc une biodisponibilité moindre lors de l'utilisation de la voie intranasale. Cependant, la diminution de la fréquence cardiaque n'étant significativement différente entre les groupes que 5 et 10 min après l'administration, l'impact global sur la fréquence cardiaque reste minime. Morel *et al.* ont d'ailleurs obtenu le même résultat [5]. Il semblerait donc que la différence entre les deux voies réside plutôt dans la cinétique d'apparition de cette bradycardie, plus lente et plus progressive avec la voie IN. Cela pourrait s'expliquer par l'absorption potentiellement plus lente d'une partie des principes actifs au niveau de la muqueuse nasale, concordant avec l'apparition plus tardive des effets sédatifs, ou bien avec une absorption en partie réalisée au niveau de la cavité buccale. Dans la littérature, il semble que des administrations conjointes de dexmédétomidine (20 µg/kg) et de buprénorphine par voie buccale ou intramusculaire ne présentent pas de différences significatives quant aux effets cardiovasculaires induits 20 min après administration, notamment la bradycardie [23]. Ces différents phénomènes peuvent donc concourir à la mise en place plus progressive de la bradycardie avec la voie intranasale.

Par ailleurs, après induction, aucune différence n'a été mise en évidence quant à l'évolution de la fréquence cardiaque selon les voies de prémédication. Il est cependant à noter qu'un chat du groupe IM avait été exclu de cette période d'étude en raison d'une bradycardie importante ayant motivé une antagonisation peropératoire. Il est donc possible que la fréquence cardiaque soit également plus fortement diminuée en peropératoire suite à une prémédication par voie intramusculaire, mais il serait

nécessaire de réaliser une étude avec un effectif de chats plus important afin de valider ou d'infirmer cette hypothèse.

Concernant les pressions artérielles, on observe une augmentation significative des PAS, PAM et PAD plus longtemps avec la voie IM qu'avec la voie IN. L'augmentation des pressions artérielles semble donc plus transitoire suite à une administration intranasale. Cela étant, les valeurs des pressions artérielles et leurs augmentations relatives restent similaires entre les deux groupes au cours du temps, ce qui concorde avec les données de la littérature [3, 4, 5]. L'aspect plus transitoire de l'hypertension artérielle observée ici avec la voie intranasale en goutte se rapproche cependant des observations de Morel *et al.* sur la voie intranasale par atomisation [5].

Cet aspect plus transitoire peut s'expliquer par la différence entre les doses d' α 2-agoniste utilisées dans notre étude et celles employées dans les études précitées (deux fois plus importantes). En effet, l'hypertension associée à une administration de médétomidine est rapportée dans la littérature comme transitoire, d'une durée d'environ 10 min, et suivie d'une hypotension [53]. Cette durée peut cependant augmenter avec l'utilisation de doses supérieures à 20 μ g/kg de médétomidine [64]. Ici, on n'observe pas d'effet transitoire aussi bref dans le groupe IM. En revanche, l'observation de cet effet transitoire dans le groupe IN peut laisser suspecter un défaut d'absorption ou un passage direct d'une partie du principe actif de la muqueuse nasale vers le SNC, limitant de ce fait les effets cardiovasculaires périphériques et donc l'hypertension systémique initiale consécutive à l'utilisation d' α 2-agonistes.

Durant l'anesthésie/maintenance de la narcose, aucune différence n'est constatée entre les deux groupes concernant l'évolution des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, ni la fluidothérapie utilisée pour compenser une hypotension peranesthésique. Cependant, le volume de fluidothérapie tend à être plus important dans le groupe IM. Il serait donc intéressant de réaliser cette étude avec un effectif de chats plus important afin de confirmer ou d'infirmer si la voie intranasale permet ou non de limiter l'incidence des hypotensions peranesthésiques.

Les pouls n'ont pas été affectés par la voie d'administration. On observe par ailleurs une pâleur des muqueuses apparaître pour tous les chats dès 5 min après administration par voie intramusculaire, et plus progressivement suite à une administration intranasale. Cela étant, aucune différence significative n'est observée

entre les groupes, signant la présence d'une vasoconstriction périphérique quelle que soit la voie d'administration. Contrairement aux études précédemment réalisées chez le chat [4, 5], le temps de remplissage capillaire est apparu comme augmenté pour une partie des chats ayant reçu la prémédication par voie intramusculaire. Bien que les différences entre les deux voies ne soient pas significatives, ce résultat tend à conforter l'idée d'une vasoconstriction périphérique plus importante lors d'une administration intramusculaire.

Ainsi, d'après nos résultats, la voie intranasale semble limiter les effets cardiovasculaires non recherchés, ce qui est en accord avec les études précédemment réalisées avec la médétomidine et la dexmédétomidine, associée ou non à la méthadone, chez le chien [1, 2, 3, 7] et le chat [4, 5]. Les différences observées restent cependant minimales et semblent indiquer une mise en place plus progressive de ces effets lors d'administration intranasale. Ces résultats supportent l'hypothèse d'un passage d'une partie des médicaments directement de la muqueuse nasale vers le SNC. Ce transport est d'ailleurs probablement facilité par l'action de la médétomidine sur les récepteurs α -adrénergiques situés dans la muqueuse nasale et pouvant engendrer une vasoconstriction limitant le passage systémique des principes actifs.

E. Effets respiratoires de l'association médétomidine – méthadone administrée par voie intranasale en prémédication chez la chatte

Une administration de médétomidine à forte dose est souvent associée à une dépression respiratoire notable [81]. Il en est de même pour une administration d'opioïdes à forte dose ou concomitante à celle de médicaments pouvant également produire une dépression respiratoire (α 2-agonistes ou isoflurane par exemple) [48]. Bien que les doses employées dans notre étude ne soient pas très élevées, une diminution significative de la fréquence respiratoire apparaît avec la prémédication par voie IM. En revanche, celle-ci n'est pas observée avec l'administration intranasale en gouttes. Ces résultats contredisent les résultats obtenus dans les études précédemment réalisées chez le chien et le chat, dans lesquelles une bradypnée était observée avec les voies IM et IN [1, 4, 5, 7]. Cette bradypnée apparaissait cependant plus tardivement avec l'intranasale dans l'étude de Morel *et al.* [5].

Le fait que la bradypnée n'apparaisse pas avec la voie intranasale peut s'expliquer par l'administration conjointe d' $\alpha 2$ -agonistes et d'opioïde à des doses inférieures à celles utilisées dans les études précitées, associée à un possible défaut d'absorption par drainage antérieur ou postérieur des principes actifs. La différence observée entre les deux groupes dans notre étude pourrait en effet s'expliquer par les effets sédatifs d'intensité moindre, mais on ne peut exclure que cela soit secondaire à une sensation d'irritation de la muqueuse nasale, observée chez l'homme avec la méthadone [6], qui conduirait à une tachypnée persistante dans le groupe IN.

Concernant la saturation en oxygène, les valeurs observées dans notre étude sont toujours supérieures à 95%, ce qui est en accord avec les résultats de la littérature [1, 2, 3, 4, 5]. De même l' EtCO_2 n'est pas différent entre les groupes. La voie utilisée ne semble donc pas influencer ces paramètres.

F. Analgésie peropératoire et postopératoire dans le cadre d'une ovariectomie et suite à l'administration intranasale de médétomidine – méthadone en prémédication chez la chatte

Nous nous sommes intéressés aux effets analgésiques obtenus suite à une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale en prémédication car ceux-ci ne sont pas, à notre connaissance, décrits dans la littérature. Aux doses utilisées, les effets analgésiques de cette association de médicaments sont supposés être majoritairement imputables à la méthadone. Cependant, l'administration intranasale de méthadone seule est également peu documentée. Dans l'hypothèse d'une biodisponibilité de la méthadone plus faible avec la voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire, par drainage ou défaut d'absorption au niveau de la muqueuse nasale, nous avons supposé que la voie intranasale serait associée à un défaut d'analgésie dans notre étude.

Nos résultats ne corroborent pas cette hypothèse puisque l'on n'observe pas de différence significative entre les deux voies concernant les nombres de doses d'analgésie de secours administrées durant la chirurgie. Il est cependant difficile de conclure quant à l'effet de la voie d'administration sur la nociception, secondaire à l'acte chirurgical, du fait du faible nombre d'individus observés durant cette période, et du fait que le choix de l'administration et de la dose d'analgésie supplémentaire n'était pas systématiquement réalisé par le même anesthésiste.

Concernant la douleur post-opératoire, celle-ci semble plus importante avec la voie IM. Cependant, la différence entre les deux voies reste probablement minime du fait de l'absence de significativité pour l'un des scores de douleur réalisés. Ces résultats contredisent les résultats obtenus par Morel *et al.* et Giry *et al.* qui n'ont observé aucune différence entre les deux voies chez le chat mâle après une castration chirurgicale [4, 5]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela. En effet, la castration chirurgicale est associée à une douleur d'intensité légère à modérée, tandis qu'une ovariohystérectomie est associée à une douleur d'intensité modérée à sévère [32]. Bien qu'il n'existe pas de données quant à la réalisation d'une ovariectomie simple, on peut supposer que la douleur qui y est associée se rapproche de celle d'une ovariohystérectomie et donc que celle-ci est potentiellement plus importante que pour une castration chirurgicale. En effet, une ovariectomie est une intervention plus invasive et plus longue qu'une castration chirurgicale. Elle nécessite la réalisation d'une laparotomie et peut générer une inflammation importante [82]. De plus, dans notre étude, nous avons utilisé de la méthadone, reconnue dans la littérature pour son effet anti-hyperalgésique [37]. Il est ainsi possible que la voie intranasale et le passage direct d'une partie de ce médicament vers le SNC renforcent les effets anti-hyperalgésiques de la méthadone. Cependant, au vu du faible nombre d'individus observés sur cette période post-opératoire, et du fait de l'administration systématique de relais analgésiques morphinique durant la procédure, il est difficile de conclure sur l'implication réelle des voies IN et IM dans les effets analgésiques observés en post-opératoire. Une étude avec un effectif plus important de chats serait intéressante afin de vérifier ou d'infirmer ces résultats. Il serait également intéressant de tester les seuils de résistance mécanique à la nociception afin de mettre en évidence avec plus d'objectivité une différence entre les voies d'administration.

G. Bilan et perspectives

Notre étude a ainsi permis de montrer que l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez le chat permet d'obtenir une sédation tout en limitant les effets cardiovasculaires consécutifs à l'administration d' $\alpha 2$ -agonistes. Les effets sédatifs sont plus lents à se mettre en place et d'une intensité moindre avec la voie intranasale, ce qui s'oppose à certaines données obtenues chez le chien et chez l'homme [1, 36], mais concorde en partie avec celles obtenues chez

le chat [4, 5]. Malgré cela, la sédation obtenue restait suffisante pour poursuivre l'anesthésie et ainsi réaliser l'ovariectomie.

Le fait que la voie intranasale impacte de façon plus minime la fonction cardiovasculaire et soit associée à une mise en place plus progressive des effets cardiovasculaires périphériques des α_2 -agonistes, peut s'expliquer par un passage direct des principes actifs de la muqueuse nasale vers le SNC, limitant ainsi leur passage systémique. Cela étant, une perte des principes actifs par drainage antérieur et postérieur, pouvant être exacerbée par l'étroitesse des cavités nasales du chat, est également possible. Cette perte, plus ou moins associée à un passage direct mais potentiellement plus lent d'une partie des principes actifs de la muqueuse nasale vers le SNC, participe probablement à la diminution des effets sédatifs et cardiovasculaires. Cela explique possiblement pourquoi nous n'observons pas, contrairement à ce qu'avancent certains auteurs, une sédation plus rapide et plus profonde avec la voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire.

Concernant les effets cardio-vasculaires, certaines de nos observations durant le temps opératoire laissent par ailleurs suspecter que la voie intranasale tend aussi à limiter la bradycardie et l'incidence des hypotensions peranesthésique. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences significatives concernant cette période de l'anesthésie, mais nous avons alors un faible nombre d'individus dans chaque groupe. Il serait donc intéressant de réaliser une étude avec un effectif de chats plus important afin de rechercher si la voie intranasale présente ou non un avantage quant aux effets non recherchés classiquement observés durant la maintenance de l'anesthésie.

Dans l'objectif de limiter le drainage des médicaments au sein de la cavité nasale et donc les pertes associées, il aurait été intéressant de réaliser une étude similaire comparant la voie intranasale en gouttes et l'utilisation d'un dispositif d'atomisation nasale. En effet, cette méthode semble être mieux tolérée [71] et à l'origine d'une sédation plus profonde en permettant une meilleure absorption des principes actifs au niveau de la muqueuse nasale. Les résultats obtenus par Morel *et al.* [5] vont dans ce sens, bien que dans cette étude l'intensité maximale de sédation observée ne soit pas strictement supérieure lors de l'administration par voie IN mais reste au moins équivalente à celle obtenue par voie IM. Cependant, la taille des narines et cavités nasales du chat peut limiter l'utilisation d'un tel dispositif dans cette espèce, notamment chez les jeunes individus et d'autant plus chez les femelles, généralement

d'un gabarit inférieur à celui des mâles. Un ajustement de la taille du dispositif, actuellement plus adapté au chien, serait donc probablement à envisager.

Afin de limiter la part de principe actif non absorbée, d'autres solutions peuvent être considérées. Il serait intéressant de diminuer le volume à administrer en établissant des spécialités plus concentrées afin de limiter les pertes par drainage. Certains agents semblent aussi permettre de maximiser l'absorption au travers de la muqueuse nasale en augmentant la perméabilité membranaire. Le chitosane est notamment connu chez l'homme pour favoriser l'ouverture des jonctions serrées et donc le transport paracellulaire des molécules. Il est d'ailleurs particulièrement utilisé pour augmenter la biodisponibilité intranasale de la morphine. Il existe également des excipients inhibant les dégradations enzymatiques locales ou bien des formulations bio-adhésives augmentant le temps de contact entre le principe actif et la muqueuse nasale et limitant son élimination par drainage [8, 36]. Etudier l'efficacité et l'innocuité de tels adjuvants chez le chat en vue de maximiser l'efficacité de la voie intranasale dans cette espèce pourrait donc présenter un grand intérêt.

Par ailleurs, la voie intranasale entraîne significativement plus d'effets non recherchés à l'administration. Bien que ceux-ci ne présentent pas de risque majeur pour l'animal, ils peuvent favoriser le stress. Leur incidence avec la voie intranasale semble plus marquée dans notre étude que dans les études précédemment réalisées chez le chat [4, 5]. Ceci pourrait s'expliquer par l'administration intranasale de méthadone, non étudiée chez le chat, mais qui pourrait favoriser l'apparition de ces effets. Il serait alors intéressant d'étudier les effets non recherchés d'une administration intranasale de méthadone seule chez le chat afin de corroborer ou non cette hypothèse.

CONCLUSION

La prémédication est une étape clé dans la construction d'un protocole anesthésique. Elle permet notamment d'obtenir des effets sédatifs préparant la suite de la prise en charge. Elle est classiquement administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse, des voies invasives pouvant susciter du stress chez le chat. Dans ce contexte, la voie intranasale a pour avantage d'être non invasive et moins douloureuse que la voie intramusculaire.

Dans cette étude, nous avons pu mettre en évidence que l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale était facile à réaliser et bien tolérée chez le chat sain. Elle permet d'obtenir une sédation satisfaisante tout en réduisant les effets cardio-vasculaires périphériques et respiratoires. Elle pourrait donc avoir un certain intérêt lors d'anesthésie de patients ayant une plus faible tolérance envers les perturbations hémodynamiques que peuvent engendrer certains agents anesthésiques tels que les $\alpha 2$ -agonistes.

Quelques limites subsistent cependant quant à l'utilisation de cette voie. D'une part, elle est ici associée à une incidence plus importante d'effets non recherchés immédiats qui pourraient être secondaires à l'administration de la méthadone. D'autre part, elle entraîne une sédation plus lente et moins profonde que la voie intramusculaire, rendant moins facile la pose d'une voie veineuse périphérique. Ceci pourrait être secondaire à une perte des principes actifs. Plusieurs solutions sont envisageables et pourraient être développées à l'avenir. L'utilisation d'un dispositif d'atomisation nasale serait intéressante pour favoriser le contact entre le principe actif et la muqueuse nasale. Une adaptation de la taille des dispositifs actuellement utilisés chez l'homme à celle des narines du chat serait cependant à considérer. D'autres options peuvent également être envisagées pour maximiser l'absorption au travers de la muqueuse nasale du chat, à savoir la réduction des volumes utilisés ou l'ajout d'adjuvants modifiant la perméabilité de la muqueuse nasale.

Ainsi, du fait de sa faisabilité et de son efficacité, la voie intranasale est une voie prometteuse ayant toute sa place en médecine vétérinaire et dont l'utilisation serait à développer dans les espèces canine et féline.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

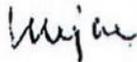
**Pour autorisation d'impression de la thèse d'exercice en vue de l'obtention du
diplôme d'Etat de docteur vétérinaire**

Je soussignée, Géraldine JOURDAN, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de SCIANNAMEA Marie, Pauline, intitulée « Evaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de mévédomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 22/06/2022
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Docteur Géraldine JOURDAN



Vu :
Le Président du jury
Professeur Christian VIRENQUE



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul
Sabatier
Monsieur Jean-Marc BROTO
Par déléation, le Doyen de la faculté de
Santé de Toulouse
Monsieur Philippe POMAR



SCIANNAMEA Marie, Pauline
a été admis(e) sur concours en : 2017
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 01/07/2021
a validé l'ensemble des crédits ECTS relatifs à la préparation de la thèse d'exercice le : 31/03/2022

BIBLIOGRAPHIE

- [1] JAFARBEGLOU M., MARJANI M., 2019. Comparison of the sedative effects of medetomidine administered intranasally, by atomization or drops, and intramuscular injection in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Novembre 2019. Vol. 46, n°6, pp. 815-819.
- [2] MICIELI F., SANTANGELO B., REYNAUD F., MIRRA A., NAPOLEONE G., DELLA VALLE G., PORTIER K.G., VESCE G., 2017. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Juillet 2017. Vol. 44, n°4, pp. 703-709.
- [3] SANTANGELO B., HAREL M., FOUREL I., MICIELI F., CATALDI M., SEGARD-WEISSE E., PORTIER K., 2019. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Veterinary Journal*. Septembre 2019. Vol. 251, pp. 105346.
- [4] GIRY M., 2020. Evaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la médétomidine par voie intranasale chez le chat. Thèse d'exercice vétérinaire. Lieu de soutenance : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- [5] MOREL T., 2022. Evaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la dexmédétomidine par voie intranasale chez le chat. Thèse d'exercice vétérinaire. Lieu de soutenance : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- [6] DALE O., HOFFER C., SHEFFELS P., KHARASCH E.D., 2002. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Novembre 2002. Vol. 72, n°5, pp. 536-545.
- [7] GIOENI D., DI CESARE F., D'URSO E.S., RABBOGLIATTI V., RAVASIO G., 2018. Clinical effects of dexmedetomidine combined with methadone after intranasal and intramuscular administration in dogs. *Proceeding of Veterinary and Animal Science Days 2018*, 6 th - 8 th June, Milan, Italy. Juin 2018.
- [8] ILLUM L., 2003. Nasal drug delivery--possibilities, problems and solutions. *Journal of Controlled Release*. Février 2003. Vol. 87, n°1-3, pp. 187-198.
- [9] HIRLEKAR R.S., MOMIN A.M., 2018. Advances in Drug Delivery from Nose to Brain: An Overview. *Current Drug Therapy*. Avril 2018. Vol. 13, n° 1, pp. 4-24.
- [10] MARJANI M., AKBARINEJAD V., BAGHERI M., 2015. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Mars 2015. Vol. 42, n°2, pp. 178-181.
- [11] MUIR W.W., HUBBELL J.A.E, Bednarski R.M, Lerche P., 2013. *Handbook of Veterinary Anesthesia*. Lieu de publication : Elsevier Mosby. 5e édition. ISBN: 978-0-323-08069-9.

- [12] GRIMM K.A., LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., GREENE S.A., ROBERTSON S.A., 2015. Veterinary anesthesia and analgesia. 5e Edition. Lieu de publication : Wiley Blackwell. ISBN-13: 978-1-1185-2623-1.
- [13] BEDNARSKI R., GRIMM K., HARVEY R., LUKASIK V.M., PENN W.S., SARGENT B., SPELTS K., AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION, 2011. AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. Journal of the American Animal Hospital Association. Novembre-Décembre 2011. Vol. 47, n°6, pp. 377-385.
- [14] KARAS A.Z., 1999. Sedation and chemical restraint in the dog and cat. Clinical Techniques in Small Animal Practice. Février 1999. Vol. 14, n°1, pp. 15-26.
- [15] BECKMAN B., 2013. Anesthesia and pain management for small animals. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. Mai 2013. Vol. 43, n°3, pp. 669-688.
- [16] GATES M.C., LITTLEWOOD K.E., KONGARA K., ODOM T.F., SAWICKI R.K., 2020. Cross-sectional survey of anaesthesia and analgesia protocols used to perform routine canine and feline ovariohysterectomies. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. Janvier 2020. Vol. 47, n°1, pp. 38-46.
- [17] JOURDAN G., VAERWAERDE P., DIDIER C., JACQUES S., 2016. L'anesthésie-réanimation dans la pratique au quotidien : modernisation et sécurité. Autour des protocoles anesthésiques. La dépêche Vétérinaire. Mai 2016. N°141, pp 11-15.
- [18] AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, 2020. ASA Physical Status Classification System. In : American Society of Anesthesiologists [en ligne]. 13 Décembre 2020. [Consulté le 04/04/2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- [19] SLINGSBY L.S., BORTOLAMI E., MURRELL J.C., 2015. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. Journal of Feline Medicine and Surgery. Octobre 2015. Vol. 17, n°10, pp. 864-872.
- [20] BORTOLAMI E., MURRELL J.C., SLINGSBY L.S., 2013. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. Mars 2013. Vol. 40, n°2, pp. 181-193.
- [21] TAMURA J., ISHIZUKA T., FUKUI S., OYAMA N., KAWASE K., ITAMI T., MIYOSHI K., SANO T., PASLOSKE K., YAMASHITA K., 2015. Sedative effects of intramuscular alfaxalone administered to cats. Journal of Veterinary Medical Science. Août 2015. Vol. 77, n°8, pp. 897-904.

- [22] YOUNG L.E., BREARLEY J.C., RICHARDS D.L.S., BARTRAM D.H, JONES R.S., 1990. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*. Novembre 1990. Vol. 31, n°11, pp. 554-559.
- [23] SANTOS L.C., LUDDERS J.W., ERB H.N., BASHER K.L., KIRCH P., GLEED R.D., 2010. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Septembre 2010. Vol. 37, n°5, pp. 417-424.
- [24] NEJAMKIN P., CAVILLA V., CLAUSSE M., LANDIVAR F., LORENZUTTI A.M., MARTÍNEZ S., DEL SOLE M.J., MARTÍN-FLORES M., 2020. Sedative and physiologic effects of tiletamine-zolazepam following buccal administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Février 2020. Vol. 22, n°2, pp. 108-113.
- [25] RIBAS T., BUBLOT I., JUNOT S., BEAUFRÈRE H., RANNOU B., GAGNIÈRE P., CADORÉ J.L., PARIAUT R., 2015. Effects of intramuscular sedation with alfaxalone and butorphanol on echocardiographic measurements in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Juin 2015. Vol. 17, n°6, pp. 530-536.
- [26] REID J., NOLAN A.M., SCOTT E.M., 2018. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *Veterinary Journal*. Juin 2018. Vol. 236, pp. 72-79.
- [27] STEAGALL P.V., MONTEIRO B.P., 2019. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Janvier 2019. Vol. 21, n°1, pp. 25-34.
- [28] BRONDANI J.T., MAMA K.R., LUNA S.P., WRIGHT B.D., NIYOM S., AMBROSIO J., VOGEL P.R., PADOVANI C.R., 2013. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research*. Juillet 2013. Vol. 9, pp. 143.
- [29] REID J., SCOTT E.M., CALVO G., NOLAN A.M., 2017. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *The Veterinary Record*. Mai 2017. Vol. 180, n°18, pp. 449.
- [30] CALVO G., HOLDEN E., REID J., SCOTT E.M., FIRTH A., BELL A., ROBERTSON S., NOLAN A.M., 2014. Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *Journal of Small Animal Practice*. Décembre 2014. Vol. 55, n°12, pp. 622-629.
- [31] VERWAERDE P, ESTRADÉ C., 2005. Les étapes de l'anesthésie. In : VERWAERDE P, ESTRADÉ C. *Vade-mecum d'anesthésie des carnivores domestiques*. Lieu de publication : Editions med'com. pp 69-126. ISBN : 2-914758-56-6.
- [32] MATHEWS K., KRONEN P.W., LASCELLES D., NOLAN A., ROBERTSON S., STEAGALL P.V., WRIGHT B., YAMASHITA K., WSAVA GLOBAL VETERINARY

COMMUNITY, 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. Journal of Small Animal Practice. Juin 2014. Vol. 55, n°6, pp. 10-68.

[33] ASSOCIATION OF SHELTER VETERINARIANS' VETERINARY TASK FORCE TO ADVANCE SPAY-NEUTER, GRIFFIN B., BUSHBY P.A., MCCOBB E., WHITE S.C., RIGDON-BRESTLE Y.K., APPEL L.D., MAKOLINSKI K.V., WILFORD C.L., BOHLING M.W., EDDLESTONE S.M., FARRELL K.A., FERGUSON N., HARRISON K., HOWE L.M., ISAZA N.M., LEVY J.K., LOONEY A., MOYER M.R., ROBERTSON S.A., TYSON K., 2016. The Association of Shelter Veterinarians' 2016 Veterinary Medical Care Guidelines for Spay-Neuter Programs. Journal of the American Veterinary Medical Association. Juillet 2016. Vol. 249, n°2, pp. 165-188.

[34] PYPENDOP B.H., SHILO-BENJAMINI Y., ILKIW J.E., 2016. Effect of morphine, methadone, hydromorphone or oxymorphone on the thermal threshold, following intravenous or buccal administration to cats. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. Novembre 2016. Vol. 43, n°6, pp. 635-642.

[35] TRANQUILLI W.J., THURMON J.C., GRIMM K.A., 2007. Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4e Edition. Lieu de publication : Blackwell Publishing. ISBN-13: 978-0-7817-5471-2.

[36] GRASSIN-DELYLE S., BUENESTADO A., NALINE E., FAISY C., BLOUQUIT-LAYE S., COUDERC L.J., LE GUEN M., FISCHLER M., DEVILLIER P., 2012. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. Pharmacology and Therapeutics. Juin 2012. Vol. 134, n°3, pp. 366-379.

[37] KREUTZWISER D., TAWFIC Q.A., 2020. Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. CNS Drugs. Août 2020. Vol. 34, n°8, pp. 827-839.

[38] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005. PubChem Compound Summary for CID 14184, Methadone hydrochloride. In : National Library of Medicine [en ligne]. [Consulté le 26/04/2022]. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methadone-hydrochloride>.

[39] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005. PubChem Compound Summary for CID 4095, Methadone. In : National Library of Medicine [en ligne]. [Consulté le 24/05/2022]. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methadone>.

[40] VALENTINO R.J., VOLKOW N.D., 2018. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacology. Décembre 2018. Vol. 43, n°13, pp. 2514-2520.

[41] GALLANTINE E.L., MEERT T.F., 2008. Antinociceptive and adverse effects of mu- and kappa-opioid receptor agonists: a comparison of morphine and U50488-H. Basic

and Clinical Pharmacology and Toxicology. Novembre 2008. Vol. 103, n°5, pp. 419-427.

[42] BITTI F.S., CAMPAGNOL D., RANGEL J.P., NUNES JUNIOR J.S., LOUREIRO B., MONTEIRO E.R., 2017. Effects of three methadone doses combined with acepromazine on sedation and some cardiopulmonary variables in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Mars 2017. Vol. 44, n°2, pp. 237-245.

[43] SHAH M.D., YATES D., HUNT J., MURRELL J.C., 2018. A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*. Septembre 2018. Vol. 59, n°9, pp. 539-546.

[44] INGVAST-LARSSON C., HOLGERSSON A., BONDESSON U., LAGERSTEDT A.S., OLSSON K., 2010. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Janvier 2010. Vol. 37, n°1, pp. 48-56.

[45] KUKANICH B., LASCELLES B.D., AMAN A.M., MEALEY K.L., PAPICH M.G., 2005. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Octobre 2005. Vol. 28, n°5, pp. 461-466.

[46] ANEKAR A.A., CASCELLA M., 2021. WHO Analgesic Ladder. In : StatPearls [en ligne]. Date de mise à jour : 18 Mai 2021. [Consulté le 16/03/2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>

[47] ROBERTSON S.A., TAYLOR P.M., 2004. Pain management in cats--past, present and future. Part 2. Treatment of pain--clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Octobre 2004. Vol. 6, n°5, pp. 321-33.

[48] MONTEIRO E.R., FIGUEROA C.D., CHOMA J.C., CAMPAGNOL D., BETTINI C.M., 2008. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Novembre 2008. Vol. 35, n°6, pp. 519-527.

[49] GAROFALO N.A., TEIXEIRA NETO F.J., PEREIRA C.D., PIGNATON W., VICENTE F., ALVAIDES R.K., 2012. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. *Veterinary Journal*. Décembre 2012. Vol. 194, n°3, pp. 398-404.

[50] BRUNIGES N., TAYLOR P.M., YATES D., 2016. Injectable anaesthesia for adult cat and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine and atipamezole on recovery. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Novembre 2016 Nov. Vol. 18, n°11, pp. 860-867.

[51] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005. PubChem Compound Summary for CID 68601, Medetomidine hydrochloride. In : National Library

of Medicine [en ligne]. [Consulté le 29/04/2022]. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Medetomidine-hydrochloride>

[52] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2005. PubChem Compound Summary for CID 68602, Medetomidine. In : National Library of Medicine [en ligne]. [Consulté le 25/05/2022]. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Medetomidine>

[53] CULLEN L.K., 1996. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*. Septembre 1996. Vol. 152, n°5, pp. 519-535.

[54] JUNOT S., TOUZOT-JOURDE G., 2015. Guide pratique d'anesthésie du chien et du chat. Lieu de publication : Editions Med'Com. Collection Guide Pratique. ISBN : 9782354032074.

[55] LAMONT L.A., BULMER B.J., GRIMM K.A., TRANQUILLI W.J., SISSON D.D., 2001. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *American Journal of Veterinary Research*. Novembre 2001. Vol. 62, n°11, pp. 1745-1749.

[56] GIOVANNITTI J.A. JR., THOMS S.M., CRAWFORD J.J., 2015. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia Progress*. Été 2015. Vol. 62, n°1, pp. 31-39.

[57] RACZAK-GUTKNECHT J., FRĄCKOWIAK T., NASAL A., KORNICKA A., SĄCZEWSKI F., KALISZAN R., 2017. Are α -2D Adrenoceptor Subtypes Involved in Rat Mydriasis Evoked by New Imidazoline Derivatives: Marsanidine and 7-Methylmarsanidine? Dose Response. Avril 2017. Vol. 15, n°2.

[58] KHAN Z.P., FERGUSON C.N., JONES R.M., 1999. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. Février 1999. Vol. 54, n°2, pp. 146-165.

[59] BOUSQUET P., HUDSON A., GARCÍA-SEVILLA J.A., LI J.X., 2020. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews*. Janvier 2020. Vol. 72, n°1, pp. 50-79.

[60] PLUMB D.C., 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7e Edition. Lieu de publication : PharmaVet Inc. ISBN: 978-0-9834-1810-8.

[61] KAMOHARA H., KAMOHARA T., HIKASA Y., 2021. Effects of pretreatment with medetomidine, midazolam, ketamine, and their combinations on stress-related hormonal and metabolic responses in isoflurane-anesthetized cats undergoing surgery. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. Novembre 2021. Vol. 8, n°4, pp. 563-575.

- [62] SINCLAIR M.D., 2003. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal*. Novembre 2003. Vol. 44, n°11, pp. 885-897.
- [63] VAINIO O., VÄHÄ-VAHE T., PALMU L., 1989. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Juin 1989. Vol. 12, n°2, pp. 225-231.
- [64] MURRELL J.C., HELLEBREKERS L.J., 2005. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Mai 2005. Vol. 32, n°3, pp. 117-127.
- [65] SALEH N., AOKI M., SHIMADA T., AKIYOSHI H., HASSANIN A., OHASHI F., 2005. Renal effects of medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action. *Journal of Veterinary Medical Science*. Mai 2005. Vol. 67, n°5, pp. 461-465.
- [66] KANDA T., HIKASA Y., 2008. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*. Avril 2008. Vol. 72, n°3, pp. 278-286.
- [67] WORKMAN B., 1999. Safe injection techniques. *Nursing Standard*. Juin 1999. Vol. 13, n°39, pp. 47-53.
- [68] NICOLL L.H., HESBY A., 2002. Intramuscular injection: an integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Applied Nursing Research*. Août 2002. Vol. 15, n°3, pp. 149-162.
- [69] BARONE R., 1997. Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 3 : Splanchnologie 1, appareil digestif, appareil respiratoire. 3e édition. Lieu de publication : Vigot. ISBN : 2-7114-9012-2.
- [70] ILLUM L., 2000. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Juillet 2000. Vol. 11, n°1, pp. 1-18.
- [71] MUSULIN S.E., MARIANI C.L., PAPICH M.G., 2011. Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Février 2011. Vol. 34, n°1, pp. 17-24.
- [72] TELEFLEX. Dispositif d'atomisation. In : Teleflex. [Consulté le 14/05/2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.teleflex.com/emea/fr/product-areas/anaesthesia/atomization/index.html>
- [73] CROWE T.P., GREENLEE M.H.W., KANTHASAMY A.G., HSU W.H., 2018. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. Février 2018. Vol. 195, pp. 44-52

- [74] DHURIA S., HANSON L.R., FREY W.H., 2010. Intranasal delivery to the central nervous system : Mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Avril 2010. Vol. 99, n° 4, pp. 1654-1673.
- [75] RODAN I., SUNDAHL E., CARNEY H., GAGNON A.C., HEATH S., LANDSBERG G., SEKSEL K., YIN S., AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION, 2011. AAHP and ISFM feline-friendly handling guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Mai 2011. Vol. 13, n°5, pp.364-375.
- [76] PEREIRA J.S., FRAGOSO S., BECK A., LAVIGNE S., VAREJÃO A.S., DA GRAÇA PEREIRA G., 2016. Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Décembre 2016. Vol. 18, n°12, pp. 959-964.
- [77] WIESE A.J., MUIR W.W., 2007. Anaesthetic and cardiopulmonary effects of intramuscular morphine, medetomidine and ketamine administered to telemetered cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Avril 2007. Vol. 9, n°2, pp. 150-156.
- [78] DEVILLIER P., GRASSIN-DELYLE S., NALINE E. BUENESTADO A., BLOUQUIT-LAYE S., ADVENIER C., 2010. Intranasal Delivery of Systemic Drugs: a New Route for Opioid Drugs. *Therapies*. Septembre–Octobre 2010. Vol. 65, n°5, pp.475-481
- [79] PYPENDOP B.H., ILKIW J.E., SHILO-BENJAMINI Y., 2014. Bioavailability of morphine, methadone, hydromorphone, and oxymorphone following buccal administration in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Juin 2014. Vol. 37, n°3, pp. 295-300.
- [80] ANTTILA M., PENTTILÄ J., HELMINEN A., VUORILEHTO L., SCHEININ H., 2003. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. Décembre 2003. Vol. 56, n°6, pp. 691-693.
- [81] PADDLEFORD R.R., HARVEY R.C., 1999. Alpha2 Agonists and Antagonists. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Mai 1999. Vol. 29, n° 3, pp. 737-745.
- [82] TOBIAS K.M., JOHNSTON S.A., 2012. *Veterinary Surgery : Small Animal*. Volume one. Lieu de publication : Elsevier. ISBN : 978-1-4377-0746-5.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de douleur de Glasgow

Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS - Feline

Choose the most appropriate expression from each section and total the scores to calculate the pain score for the cat. If more than one expression applies choose the higher score

LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

Question 1

Silent / purring / meowing	0
Crying/growling / groaning	1

Question 2

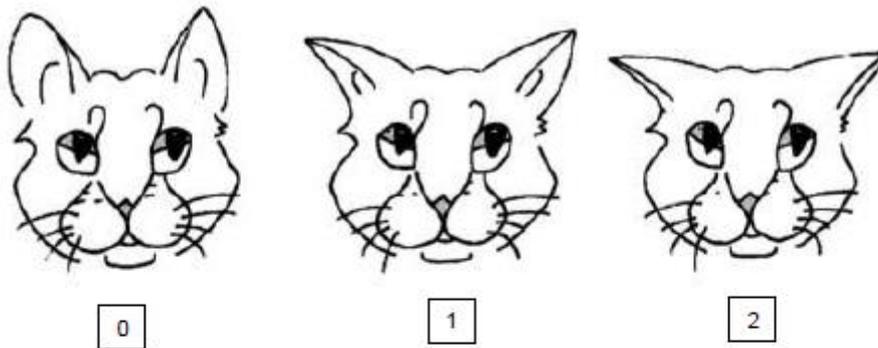
Relaxed	0
Licking lips	1
Restless/cowering at back of cage	2
Tense/crouched	3
Rigid/hunched	4

Question 3

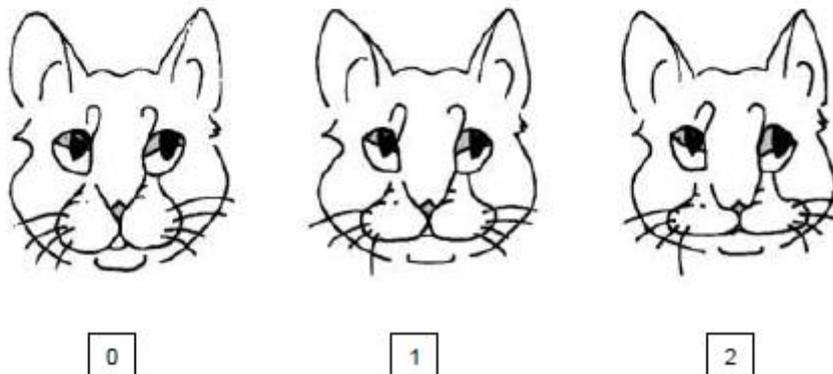
Ignoring any wound or painful area	0
Attention to wound	1

Question 4

- a) Look at the following caricatures. Circle the drawing which best depicts the cat's ear position?



- b) Look at the shape of the muzzle in the following caricatures. Circle the drawing which appears most like that of the cat?



APPROACH THE CAGE, CALL THE CAT BY NAME & STROKE ALONG ITS BACK FROM HEAD TO TAIL

Question 5

Does it?

Respond to stroking 0

Is it?

Unresponsive 1

Aggressive 2

IF IT HAS A WOUND OR PAINFUL AREA, APPLY GENTLE PRESSURE 5 CM AROUND THE SITE. IN THE ABSENCE OF ANY PAINFUL AREA APPLY SIMILAR PRESSURE AROUND THE HIND LEG ABOVE THE KNEE

Question 6

Does it?

Do nothing 0

Swish tail/flatten ears 1

Cry/hiss 2

Growl 3

Bite/lash out 4

Question 7

General impression

Is the cat?

Happy and content 0

Disinterested/quiet 1

Anxious/fearful 2

Dull 3

Depressed/grumpy 4

Pain Score ... /20

© Universities of Glasgow & Edinburgh Napier 2015. Licensed to NewMetrica Ltd. Permission granted to reproduce for personal and educational use only. To request any other permissions please contact jacky.reid@newmetrica.com.

Annexe 2 : Score de douleur 4AVET



Utiliser la grille multicritère ci-dessous pour détecter et quantifier la douleur



www.4avet.org

Animal

Propriétaire

Date et heure

:	:	:	:

ÉCHELLE DE DOULEUR				
APPRÉCIATION GLOBALE SUBJECTIVE	<p>Pas de douleur</p> <p>Doaleur intolérable</p>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
ATTITUDE GÉNÉRALE	<p>PARMI LES SYMPTÔMES SUIVANTS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présente des modifications respiratoires • vousse le dos • reste figé en posture antalgique • s'agite, se plaint ou reste prostré au fond de la cage • ne se toilette plus • regarde, mordille ou lèche sa plaie • urine ou défèque sous lui • perd l'appétit <p>- Aucun signe présent</p> <p>- 1 seul présent</p> <p>- 2 à 4 présents</p> <p>- 5 à 8 présents</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMPORTEMENT INTERACTIF	<p>Est attentif et répond aux caresses, à la voix</p> <p>Répond timidement</p> <p>Ne répond pas immédiatement</p> <p>Ne répond pas ou répond de façon agressive</p>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
FRÉQUENCE CARDIAQUE Valeur initiale	<p>≤ 10 % augmentation</p> <p>11-30 % augmentation</p> <p>31-50 % augmentation</p> <p>> 50 % augmentation ou non évaluable</p>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
RÉACTION À LA MANIPULATION DE LA ZONE OPÉRATOIRE	<p>Pas de réaction visible ou audible</p> <p>- après 4 manipulations</p> <p>Réaction(s) visible(s) ou audible(s)</p> <p>- à la 4^e manipulation</p> <p>- à la 2^e et 3^e manipulation</p> <p>- à la 1^{ère} manipulation ou non évaluable</p>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
INTENSITÉ DE CETTE RÉACTION	<p>Aucune réponse</p> <p>Répond faiblement, essaye de se soustraire</p> <p>Tourne la tête ou vocalise</p> <p>Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable</p>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
SCORE TOTAL	<p>1 à 5 : douleur légère</p> <p>6 à 10 : douleur modérée</p> <p>11 à 18 : douleur sévère</p>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Annexe 4 : Fiche d'évaluation de l'administration de la prémédication par le manipulateur

FICHE DE PREMEDICATION

Thèse « Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte lors d'une ovariectomie de convenance »

Date : / /

Anesthésiste / manipulateur :

Patient n° :



Prémédication :

Voie : IM / IN goutte (.... narines)

Volume :

Heure :

Score de faisabilité : / 5

Si voie intranasale : préciser si administration dans une ou deux narines.
Maintenir la tête de l'animal inclinée d'environ 30° vers le haut pendant 5-10 secondes après administration.

Score de faisabilité : Score de 1 à 5

1 = Administration **impossible, forte résistance** de l'animal

5 = Administration **facile, absence de résistance** de l'animal

Présence de signes de nociception au moment de la prémédication : Oui / Non

Présence d'effets secondaires immédiats :

Recherche de :

- signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (éternuements, jetage ...)

- ptyalisme

- vomissements

- déglutition

- ou tout autre effet secondaire notable

Annexe 5 : Fiche d'inclusion et de suivi de l'animal par l'évaluateur

FICHE DE SUIVI

Thèse « Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte lors d'une ovariectomie de convenance »

Date : / /

Patient n° :

Etiquette clovis

Examen pré-anesthésique Poids : NEC : FC : Muqueuses : TRC : Pouls : FR : Tp° :	Statut ASA :	Évaluation de la douleur à T0 :
---	--------------	---------------------------------

Prémédication : voir feuille dédiée	Heure :
-------------------------------------	--------------

Suite de la prise en charge			
Brassard de PA	Cathéter	Induction	Intubation
Taille :	Heure :	Heure :	Heure :
Lieu :	Taille :	Dose propofol :	Taille sonde :
	Lieu :	Débit O2 :	
Score de facilité de pose du cathéter :			

Heure extubation :	Durée anesthésie :
Analgésie post-opératoire :	Buprénorphine 20 µg/kg IV, à h Méloxicam 0,1 mg/kg IV, à h

Après extubation Score de réveil :

Text +	Heure	SDS	Young	FC	FR	Pouls f (++)/(-)	Pouls m (+/-)	TRC	Muq	Tp °C	PAS	PAM	PAD	SpO2 %	Effets Non désirés	Analgésie supplémentaire
0																
20 min																
4h																

Score de douleur à T4h

EVA :

Glasgow :

4AVET :

FICHE DE SUIVI

Thèse « Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte lors d'une ovariectomie de convenance »

Début de chirurgie :h.... Fin de chirurgie :h.... Durée de chirurgie :

T min	Heure	SDS	Young	Iso %	O2 L/min	FC	FR	Pouls f (+ +/+/-)	Pouls m (+/-)	TRC	Muq	Tp °C	PAS	PAM	PAD	SpO2 %	EtCO2	Effets Non désirés	Analgésie supplémentaire	
0																				
5																				
10																				
15																				
20																				
25																				
30																				
35																				
40																				
45																				
50																				
55																				
60																				
65																				
70																				
75																				
80																				
85																				
90																				
95																				
100																				
105																				
110																				
115																				
120																				
125																				
130																				
135																				
140																				
145																				
150																				
155																				
160																				
165																				
170																				
175																				
180																				
185																				
190																				
195																				
200																				
205																				
210																				
215																				
220																				
225																				
230																				
235																				
240																				

EVALUATION EXPERIMENTALE DES EFFETS SEDATIFS, CARDIOVASCULAIRES, RESPIRATOIRES ET ANALGESIQUES D'UNE ADMINISTRATION CONJOINTE DE MEDETOMIDINE ET DE METHADONE PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LA CHATTE

RÉSUMÉ : De nombreux actes courants en médecine vétérinaire nécessitent une prise en charge anesthésique mais la voie d'administration *per se* des médicaments sédatifs peut être à l'origine d'un stress important chez l'animal. Cette étude a pour objectif d'évaluer la faisabilité de l'administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale (IN) chez le chat, ainsi que ses effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques, en comparaison avec la voie intramusculaire (IM).

Cette étude clinique prospective a été réalisée sur 19 chattes femelles entières présentées au CHUVAC pour ovariectomie entre Mars et Mai 2022. Les chattes ont été aléatoirement réparties en deux groupes, recevant un mélange de médétomidine (20 µg/kg) et de méthadone (0,2 mg/kg) par voie IM (n=9) ou IN (n=10). Différents paramètres cliniques et instrumentaux ont été suivis de la prémédication au réveil (4h après extubation). L'administration IN est ainsi facile à réaliser et semble indolore. Cependant, la voie IN est à l'origine de plus d'effets non recherchés immédiats que la voie IM. Elle entraîne une sédation moins profonde et plus tardive (15 min versus 5 min) mais de moindres effets cardiovasculaires : diminution de fréquence cardiaque moins importante ($38,1 \pm 12,4$ % versus $45,8 \pm 9,5$ %), augmentation de pression artérielle plus transitoire. En outre, aucune diminution de la fréquence respiratoire n'est observée dans le groupe IN contrairement au groupe IM. Durant la phase de maintenance, ces paramètres ne montrent plus de différence significative. Les autres paramètres cardiovasculaires et respiratoires (couleur des muqueuses, temps de remplissage capillaire, SpO₂, EtCO₂) ainsi que la gestion de l'analgésie peropératoire ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes. Les scores de douleur post-opératoire sont significativement plus hauts pour la voie IM.

L'administration intranasale conjointe de 20 µg/kg de médétomidine et 0,2 mg/kg de méthadone produit une sédation plus lente et moins profonde mais est associée à des effets cardiovasculaires et respiratoires plus réduits qu'une administration IM dans l'espèce féline. Elle représente donc une voie d'administration alternative prometteuse des médicaments sédatifs chez le chat, avec cependant différentes perspectives d'amélioration.

MOTS CLES : Voie intranasale, médétomidine, méthadone, chat, sédation, analgésie

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE SEDATIVE, CARDIOVASCULAR, RESPIRATORY AND ANALGESICS EFFECTS OF MEDETOMIDINE AND METHADONE BY INTRANASAL ROUTE IN FEMALE CATS

ABSTRACT : Many frequently performed veterinary acts require anaesthesia but the route of administration of sedative medication itself may cause major stress. The aim of this study is to evaluate the feasibility of intranasal administration (IN) of medetomidine in combination with methadone in cats, as well as its sedative, cardiovascular, respiratory and analgesic effects, in comparison with intramuscular administration (IM).

This prospective clinical study was carried out on 19 female cats presented to the CHUVAC for ovariectomy from March to May 2022. The cats were divided into two groups receiving a combination of medetomidine (20 µg/kg) and methadone (0,2 mg/kg) IM (n=9) or IN (n=10). Several clinical and instrumental parameters were monitored from premedication to recovery (4h after extubation). The IN administration is easy to perform and painless. However, it is linked to an increased amount of immediate side effects as compared to the IM route. It shows a more superficial and delayed sedation (15 min vs. 5 min) but less cardiovascular effects: lesser heart rate decrease ($38,1 \pm 12,4$ % versus $45,8 \pm 9,5$ %), more transitional increase in arterial blood pressure. Furthermore, no decrease in the respiratory rate was observed, unlike within the IM group. Throughout the maintenance phase, these parameters showed no significant differences. The other cardiovascular and respiratory parameters (mucous membranes color, capillary recoloration time, SpO₂, EtCO₂) as well as the pain management during surgery displayed no significant difference between groups. However, postoperative pain scores were significantly higher in the IM group.

Intranasal administration of 20 µg/kg of medetomidine in combination with 0,2 mg/kg of methadone produces delayed and less profound sedation but less cardiovascular and respiratory effects than IM route in the feline species. As such, it is a promising alternative route to administer sedative medication to cats, with several prospects of improvements.

KEY WORDS : Intranasal route, medetomidine, methadone, cat, sedation, analgesia